ISSN 2415-3060

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ
медицини, біології та спорту

№ 3 (5)
2017

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ медицини, біології та спорту
№3(5) 2017

ISSN 2415-3060
9 772415 306008 >

ISSN 2415-3060 (Print)
ISSN 2522-4972 (Online)

УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ медицини, біології та спорту

Український науково-практичний журнал заснований у липні 2016 р.

Засновники:

Чорноморський національний університет ім. Петра Могили (м. Миколаїв)

Харківська медична академія післядипломної освіти

Херсонський державний університет

Львівський державний університет фізичної культури

№ 3(5)

Журнал виходить 1 раз у квартал

Медичні, біологічні науки, фізичне виховання і спорт

Рекомендовано до друку Вченою радою Чорноморського національного університету ім. Петра Могили

Протокол № 1 від 31.08.2017 р.

Журнал включений до Переліку наукових фахових видань України (біологічні науки, медичні науки – Додаток 9 до наказу Міністерства освіти і науки України від 22.12.2016 № 1604; Додаток 6 до наказу Міністерства освіти і науки України від 11.07.2017 № 996).
Журнал включений до Міжнародних наукометричних баз даних CrossRef, Google Scholar.

Адреса редакції:
кафедра олімпійського і професійного спорту
Чорноморського національного університету
ім. Петра Могили,
вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв,
54003, Україна
med.biol.sport@gmail.com

© Чорноморський національний університет ім. Петра Могили (м. Миколаїв)
Підписано до друку 05.09.2017 р.
Замовлення № 1505-1.
Тираж – 150 прим.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:
Головний редактор: Клименко Л. П.
Заступник головного редактора:
Хвисюк О. М., Стратонов В. М.
Науковий редактор: Клименко М. О.
Голова редакційної ради: Чернозуб А. А.
Відповідальний секретар: Данильченко С. І.

ЧЛЕНИ РЕДАКЦІЙНОЇ КОЛЕГІЇ:

Медичні науки: Авраменко А. О. (Миколаїв), Більченко О. В. (Харків), Борисенко В. Б. (Харків), Дьомін Ю. А. (Харків), Марченко В. Г. (Харків), Соболєва І. А. (Харків)

Біологічні науки: Бойко М. Ф. (Херсон), Кочина М. Л. (Харків), Мойсієнко І. І. (Херсон), Наконечний І. В. (Миколаїв), Федота О. М. (Харків), Ходосовцев О. Є. (Херсон)

Фізичне виховання і спорт: Бріскін Ю. А. (Львів), Коритко З. І. (Львів), Латишев С. В. (Миколаїв), Ольховий О. М. (Харків), Передерій А. В. (Львів), Пітин М. П. (Львів)

РЕДАКЦІЙНА РАДА:
Керимов Фикрат Азизович (Ташкент, Узбекистан)
Curby David G. (Chicago, USA)
Олийнык С. А. (Seoul, South Korea)
Походенько-Чудакова И. О. (Минск, Беларусь)
Zaviyalov Vladimir P. (Turku, Finland)

Аймедов К. В. (Одеса), Антоненко М. Ю. (Київ), Біляков А. М. (Київ), Винник Ю. О. (Харків), Гасюк О. М. (Херсон), Єрмаков С. С. (Харків), Звягінцева Т. Д. (Харків), Кальниш В. В. (Київ), Карабан О. М. (Харків), Коваленко С. О. (Черкаси), Козіна Ж. Л. (Харків), Коробейніков Г. В. (Київ), Котуза А. С. (Київ), Лисенко В. Й. (Харків), Литвинова О. М. (Харків), Мавров Г. І. (Харків), Малахов В. О. (Харків), Малий В. П. (Харків), Недзвецька О. В. (Харків), Одинець Т. Є. (Запоріжжя), Олешко В. Г. (Київ), Пилипенко С.В. (Полтава), Попадинець О. Г. (Івано-Франківськ), П'ятикоп В. О. (Харків), Регеда М.С. (Львів), Ровний А. С. (Харків), Россіхін В. В. (Харків), Смоляр Н. І. (Львів), Сорокіна І. В. (Харків), Степаненко О. Ю. (Харків), Ткач Ю. І. (Харків), Утєвський С. Ю. (Харків), Фалалєєва Т. М. (Київ), Худолей О. М. (Харків), Цодікова О. А. (Харків), Шаторна В. Ф. (Дніпро), Шкляр С. П. (Харків), Шкорботун В. О. (Київ), Янішен І. В. (Харків)

Український журнал медицини, біології та спорту

Свідоцтво про Державну реєстрацію:
КВ № 22699-12599 ПР від 26.04.2017 р.

Порядковий номер випуску
та дата його виходу в світ
№ 3(5) від 18.09.2017 р.

Мова видання: українська, російська, англійська

Відповідальний за випуск: Чернозуб А. А.

Технічний редактор: Данильченко С. І.
Коректор з української і російської мов: Шерстюк Л. В.
Коректор з англійської мови: Коваленко К. Г.
Секретар інформаційної служби: Данильченко С. І.
(+38)095 691 50 32, (+38)098 305 25 77

ДО ВІДОМА АВТОРІВ ЖУРНАЛУ

«УКРАЇНСЬКИЙ ЖУРНАЛ МЕДИЦИНИ, БІОЛОГІЇ ТА СПОРТУ»

Тематична спрямованість журналу – наукові спеціальності у галузі медицини, біології та спорту

До друку приймаються наукові статті, які містять такі необхідні елементи:

1. Шифр УДК; назва статті; ініціали та прізвища авторів (кількість авторів однієї статті не повинна перевищувати п'яти осіб); назва установи та місто.
2. Зв'язок з науковими темами (№ державної реєстрації теми та її назва).
3. Вступ. Аналіз останніх досліджень і публікацій, у яких започатковано розв'язання поставленої проблеми; виділення не розв'язаних раніше частин загальної проблеми, яким присвячена стаття.
4. Формулювання мети статті (постановка завдання).
5. Матеріали і методи дослідження.
6. Результати дослідження та їх обговорення. Виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів.
7. Висновки з дослідження і перспективи подальших досліджень у цьому напрямку.
8. Список літератури – складається в алфавітному порядку. В списку вказати наступні відомості: прізвище та ініціали автора в оригінальній транскрипції, назву статті, журналу або книги і далі: для періодичних видань – рік видання, том, номер, номери сторінок; для монографій – місце видання, назва видавництва, рік видання, загальна кількість сторінок. Посилання на літературу в тексті статті даються цифрами у квадратних дужках. References (список використаних джерел інформації, оформлених згідно Vancouver Style).
9. Резюме українською та російською мовами обсягом не більше по 0,5 стор. кожен та ключовими словами. Резюме англійською мовою – 2 сторінки.

Текст друкується на стандартному аркуші (формат А4) у редакторі Microsoft Word, шрифтом Times New Roman, 14 кегль, інтерліньяж – 1,5 інтервалу; поля: зліва і справа 2,5 см, зверху і знизу 3,0 см.

Таблиці, графіки і мікрофотографії (чорно-білі, обов'язкові для морфологічних робіт – 9×12 см) розміщуються на сторінках статті в ході викладення матеріалу або компонуються на одній сторінці. Кожна таблиця має мати заголовок мовою роботи. Графіки, гістограми (чорно-білі або кольорові) розміщуються по тексту або компонуються на окремому листі. Усі ілюстративні матеріали (фотографії, малюнки, креслення, діаграми, графіки тощо) позначаються як «рис.», уміщуються в тексті після посилання на них та нумеруються за порядком їхнього згадування у статті. Фотографії пацієнтів уміщуються з їхньої письмової згоди. Хімічні та математичні формули вдруковувати або вписувати. Структурні формули оформляти як рисунки.

У експериментальних фрагментах дослідження вказати про дотримання «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин» 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).

Якщо є опис експериментів над людьми, вказати про дотримання основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Усі рукописи журналу рецензуються незалежними експертами – провідними фахівцями з відповідних областей медицини, біології та спорту. Процедура рецензування включає перевірку статті протягом двох тижнів спеціалістами, призначеними редакційною радою. Рукопис із рецензією надсилається автору для внесення коректив перед остаточним поданням статті до редакції журналу.

Після публікації статті автори передають авторські права редакції журналу. Редакція залишає за собою право змінювати і виправляти рукопис, однак внесені корективи не повинні змінювати загального змісту та наукового значення статті.

Матеріали надсилати за адресою: *редакція журналу «Український журнал медицини, біології та спорту», кафедра олімпійського і професійного спорту Чорноморського національного університету ім. Петра Могили, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003, Україна*
Контактні телефони: *(+38) 09787863 73 – Чернозуб Андрій Анатолійович (зам. головного редактора); (+38) 095 69150 32, (+38) 098 305 25 77 – Данильченко Світлана Іванівна (секретар інформаційної служби),*
email: *med.biol.sport@gmail.com, svetlanaadanilch@gmail.com*

Відповідальність за достовірність наведених у наукових публікаціях даних несуть автори

Папір офсетний 80 г/м^2, гарнітура Arial.
Ум. друк. арк. 22.2. Обл.-вид. арк. 29,1

Макет, тиражування – поліграфічне підприємство ФОП Румянцева А. В., вул. Бузника, 5/1, м. Миколаїв, 54038, Україна
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру виготовлювачів видавничої продукції МК № 11 від 26.01.2007 р.

Адреса редакції: кафедра олімпійського і професійного спорту Чорноморського національного університету ім. Петра Могили, вул. 68 Десантників, 10, м. Миколаїв, 54003, Україна

Зміст

Contents

М Е Д И Ч Н І Н А У К И		
Експериментальна медицина і морфологія		
Єлисеєва І. В., Бабич Є. М., Білозерський В. І., Ждамарова Л. А., Колпак С. А., Гурін О. В., Забєліна І. А., Коваленко О. І. Вивчення адгезивних властивостей поверхневих антигенів *C. diphtheriae*, одержаних за допомогою каскадної дезінтеграції мікробних клітин різними фізичними факторами	7	***Yelyseyeva I. V., Babych Ye. M., Zhdamarova L. A., Belozersky V. I., I sayenko Ye. Yu., Kolpak S. A., Gurin O.V., Zabelina I. A., Kovalenko O. I.*** Examination of Adhesive Properties of *C. diphtheriae* Surface Antigens Obtained by the Cascade Disintegration of Microbial Cells by Different Physical Factors
Коцарь Е. В., Радченко О. И., Голубка О. В., Масалова А. В., Антушева Т. И. Роль микробного фактора в развитии инфекционно-воспалительного процесса полости рта	12	***Kotsar E. V., Radchenko O. I., Golubka O. V., Masalova A. V., Antusheva T. I.*** Microbial Factor as a Participant of the Infectious Inflammatory Process i n the Oral Cavity Pathology
Литвинова О. М., Литвинов В. С. Фармакологічні дослідження нових похідних сукцинамінових кислот	16	***Lytvynova O. M., Lytvynov V. C.*** Pharmacological Studies of New Derivatives of Sukcinamine Acids
Нагорна О. О., Бєленічев І. Ф., Горчакова Н. О., Мазур І. А., Чекман І. С. Вплив ангіоліну на морфо-функціональні показники ендотеліоцитів у щурів з експериментальною хронічною серцевою недостатністю	21	***Nagornaya E. A., Belenichev I. F., Gorchakova N. A., Mazur I. A., Chekman I. S.*** Angiolon Influence on the Morphofunctional Characteristics of Rats' Endotheliocytes in Chronic Cardiac Insufficiency
Степаненко О. Ю., Мар'єнко Н. І. Будова та індивідуальна анатомічна мінливість часточок VI-VII мозочка людини	26	***Stepanenko O. Y., Maryenko N. I.*** Structure and Individual Anatomical Variability of the Lobules VI-VII of the Human Cerebellum
Ткаченко А. С., Губина-Вакулик Г. И., Горбач Т. В., Денисенко С. А., Онищенко А. И. Пероральное употребление пищевой добавки каппа-каррагинан вызывает энтерит	32	***Tkachenko A., Gubina-Vakyulyk G., Gorbach T., Denysenko S., Onishchenko A.*** Oral Intake of Kappa-Carrageenan Food Additive Causes Enteritis
Клінічна медицина		
Біловол О. М., Боброннікова Л. Р., Аль-Травнех О. В. Оцінка ефективності комбінованої терапії артеріальної гіпертензії коморбідної з цукровим діабетом 2 типу в залежності від генетичного поліморфізму ангіотензин-перетворюючого ферменту	36	***Bilovol O., Bobronnikova L., Al-Trawneh O.*** Efficiency Evaluation of the Combination Therapy for Comorbid Arterial Hypertension with Diabetes Mellitus 2 Type Depending on the Genetic Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme
Гришина Е. И., Бабинец О. М., Менкус Е. В., Мирошниченко Т. Н. Особенности неспецифического иммунного ответа на вакцинацию против гриппа у больных с сахарным диабетом	43	***Grishyna O. I., Babinets O. M., Menkus O. V., Myroshnychenko T. M.*** Nonspecific Immune Response Peculiarities to Influenza Vaccination in Patients with Diabetes Mellitus
Єрьоменко Г. В. Механізми формування імунного запалення при бронхіальній астмі, сполученій з метаболічно значущими станами: ожирінням або цукровим діабетом II типу	48	***Yeryomenko G.*** Mechanisms of Immune Inflammation Formation in Bro-Nchial Asthma, Combined with Metabolically Important States: Obesity or Diabetes Mellitus Type II

Іманов Елнур, Дітківський І. О., Плиска О. І., Головенко О. С., Труба Я. П., Сіромаха С. О., Лазоришинець В. В. Досвід хірургічного лікування синдрому гіпоплазії лівих відділів серця гібридними методами	56	***Imanov E., Dytkyvskyi I., Plyska O., Golovenko O., Truba Y., Siromaha S., Lazoryshynets V.*** Surgical Treatment Experience of Hypoplastic Syndrome of Left Heart Parts by Hybrid Methods
Ісаєва І. М., Кармазіна І. С., Маракушин Д. І., Глоба Н. С. Аналіз психофізіологічного стану осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією	61	***Isaeva I. N., Karmazina I. S., Marakushin D. I., Hloba N. S.*** Psychophysiological Condition Examination of Young People with Arterial Hypotention
Кнігавко О. В. Результати імплантації гелю гіалуронової кислоти під слизувату голівки статевого члена для лікування передчасної еякуляції	65	***Knihavko O. V.*** Results of Gel Implantation of Hyaluronic Acid under Mucous Balanus for Treatment of Early Ejaculation
Колеснікова О. В., Потапенко А. В. Динаміка кардіометаболічних показників на тлі комплексної терапії у хворих на субклінічний гіпотиреоз в поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки	71	***Kolesnikova O. V., Potapenko A. V.*** Dynamics of Cardiometabolic Indicators on the Complex Therapy in Patients with Subclinical Hypothyroidism Combined with Nonalcoholic Hepatic Steatosis
Лесовой В. Н., Аркатов А. В., Книгавко А. В., Казиев С. Г. Современные методы лечения вено-окклюзивной формы эректильной дисфункции	77	***Lesovoi V. N., Arkatov A. V., Knihavko A. V., Kaziyev S. H.*** Modern Methods of Treatment of Venoocclusive Form of Erectile Dysfunction
Луценко Н. С., Исакова О. А., Рудычева О. А., Михальчик Т. С. Оценка системно-локального цитокинового профиля у пациентов с псевдоэксфолиативным синдромом	82	***Lutsenko N., Isakova O., Rudycheva O., Mihalchik T.*** Evaluation of the Systemic-Local Cytokine Profile in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome
Маколінець К. В., Маколінець В. І., Морозенко Д. В., Глєбова К. В. Активність маркерних ферментів у сироватці крові та порушення метаболізму сполучної тканини у хворих на ранніх стадіях гонартрозу	88	***Makolinets K. V., Makolinets V. I., Morozenko D. V., Gliebova K. V.*** The Serum Marker Enzymes Activity and Metabolic Connective Tissue Disorders in Patients on Early Stages of Osteoarthritis of the Knee Joints
Науменко Л. Ю., Борисова І. С., Березовський В. М. , Концур В. М. Медико-соціальна експертиза і показники реабілітації у хворих на іхс після реваскуляризації	94	***Naumenko L. Yu., Borisova I. C., Berezovsky V. M., Kontsur V. M.*** Medical-Social Expertise and Rehabilitation Indicators in Patients with Chronic after Roascularization
Павловська М. О. Соматичний та гінекологічний статус жінок з клімактеричним синдромом на тлі соматоформних розладів	100	***Pavlovska Maryna*** Somatic and Gynecological Status of Women with Climacteric Syndrome Associated with Somatoform Disorders
Петюніна О. В. Асоціація поліморфізму гена CYP11B2 альдостерон-синтази з ризиком виникнення інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST	107	***Petyunina O. V.*** Association of CYP11b2 Gene Polymorphism of Aldosteron-Synthase with the Risk of Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation
Піонтковський В. К. Особливості порушень метаболізму ліпідів у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта	115	***Piontkovsky V. C.*** Peculiarities of Lipid Metabolism Disorders in Patients with Osteochondrosis of the Lumbar Spine
Пузік С. Г. Органи–мішені артеріальної гіпертензії в фокусі ураження головного мозку	120	***Puzik S. G.*** Organs as a Target of Arterial Hypertension from the Perspective of Cerebral Lesions

Сериков К. В. Изменения иммуно-биохимического статуса у критических больных с геморрагическим инсультом при проведении интенсивной терапии	128	***Serikov K.*** The Immun-Biochemical Status Changes of Critical Patients with a Hemorrhagic Disease during Intensive Therapy
Сулаева О. Н. Сравнительная характеристика пробирок для получения богатой тромбоцитами плазмы	135	***Sulaieva O.N.*** Comparative Analysis of the Tubes f or Obtaining Platelet Enriched Plasma
Стоматологія		
Дутко Х. О. Структурно-функціональні зміни кісткової тканини альвеолярного відростка та передпліччя у хворих з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту	140	***Dutko C. O.*** The Structural and Functional Changes of the Alveolar Sprout and Forearm Bone Tissue in Patients with Fractures of the Jaws Considering Generalized Periodontitis
Кривенко Л. С. Динаміка біомаркерів ротової рідини при лікуванні хронічного гінгівіту у дітей з атопічними захворюваннями	145	***Krivenko L. S.*** Oral Liquid Biomarkers' Dynamics in the Chronic Gingivitis Treatment in Children with Atopic Diseases
Погляд на проблему		
Демяник Д. С., Энтина Ю. М., Волошан А. А. Необходимость проведения комплексного лечения пациентов с одонтогенным верхнечелюстным синуситом на фоне взаимного отягощения этиологических факторов	149	***Demyanyk Dmitro, Entina Yulya, Voloshan Oleksandr*** Complex Treatment Conducting Necessity for Patients with Odontogenic Maxillary Sinusitis Considering Mutual Burdening of Etiological Factors
Походенько-Чудакова И. О., Тергам Абдуламир Али Обоснование проведения исследования по выявлению роли третьих моляров в развитии инфекционно-воспалительных осложнений при травматическом повреждении челюстей	153	***Pohodenko-Chudakova I. O., Thergam Abdulameer Ali*** Examination of the Third Molars Role in the Development of Infectious-Inflammatory Complications in the Jaws' Traumatic Injuries
Торяник И. И., Данильченко С. И., Чернозуб А. А. Применение бальзамирования трупов в судебно-медицинской практике по методам Минакова, Шора-Иосифова	157	***Torianyk I. I., Danylchenko S. I., Chernozub A.A.*** Forensic-Medical Practice of Corpse Embalming by Minakov's and Shor-Iosifov's Methods
Огляд літератури		
Яценко Л. Д. Сучасні аспекти множинної мієломи	162	***Yatsenko L. D.*** Genetic Aspects of Multiple Mieloma
Гуманитарні питання медицини і проблеми викладання в вищій школі		
Вербовська Р. І., Дівнич Т. Я. Професійна підготовка студентів-медиків в контексті розвитку професійно важливих якостей	167	***Verbovska R. I., Divnych T. Y.*** Professional Training of Medical Students in the Context of Professionally Required Skills
Гевка О. І. Шляхи оптимізації навчання іноземних студентів на кафедрі гістології, цитології та ембріології ІФНМУ	172	***Gevka O. I.*** Ways to Improve Foreign Students' Educational Process at the Department of Histology, Cytology and Embryology, IFNMU
Шушман І. В., Колесник П. О., Кенез Є. Я. Змішане (гібридне) навчання та тренінгові заняття як інноваційні методи навчання у навчально-науковому тренінговому Центрі сімейної медицини та долікарської підготовки	177	***Shushman I. V., Kolesnik P. O., Kenez E. Ya.*** Hybrid Learning and Trainings as Innovate Teaching Methods Scientific Training Center of Family Medicine and Pre-Medical Training

БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Довга Н. З., Геращенко С. Б., Дєльцова О. І. Вплив 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинату на сітківку ока при корекції паклітаксел-індукованої ретинопатії в експерименті	182	***Dovga N. Z., Geraschenko S. B., Deltsova O. I.*** The Effect of 2-Ethyl-6-Methyl-3-Hydrooxypyridine Succinate in Correcting Paclitaxel-Induced Retinopathy
Луценко О. І. Вплив морфологічних факторів на рівні артеріального тиску в молодих жінок	187	***Lutsenko O. I.*** Morphological Factors' Influence on the Level of Blood Pressure in Young Women
Мізін В. В., Ляшенко В. П., Лукашов С. М. Онтогенетичні зміни показників осмотичної резистентності еритроцитів та рівня дегідроепіандростерон-сульфату у сироватці крові щурів	194	***Mizin V. V., Lyashenko V. P., Lukashov S. M.*** Ontogenetic Changes in Osmatic Resistance of Erythrocytes Indicators and in Level of Dehydroepiandrosterone-Sulfate in the Serum of Rats' Blood
Міщенко В. С., Коробейніков Г. В., Коробейнікова Л. Г. Психофізіологічний стан елітних спортсменів в динаміці тренувального макроциклу	201	***Mishchenko V. S., Korobeynikov G. V., Korobeynikova L. G.*** Psychophysiological Condition of Elite Athletes in Dynamics of Training Macrocycle
Муквич В. В., Ляшенко В. П., Лукашов С. М. Вплив кофеїну на вегетативне забезпечення функціонування організму самок та самців щурів молодого віку за показниками варіабельності серцевого ритму	209	***Mukvych V. V., Liashenko V. P., Lukashov S. M.*** The Influence of Caffeine on the Autonomous Functioning of Young Female and Male Rats' organisms according to Heart Rate Variability Indicators
Пилипенко Н. О. Порушення у системі ПОЛ-АОЗ у осіб працюючих в умовах високої концентрації абіотичних чинників	216	***Pilipenko N. O.*** Violations in the LPO-AOP System in the Conditions of the Visible Concentration of Abiotic Factors
Пилипенко С. В. Концентрація про- та антизапальних цитокінів у сироватці крові щурів після тривалого введення омепразолу та одночасного введення мультипробіотиків і омепразолу	220	***Pylypenko S. V.*** Pro- and Antiphlogistic Concentration of Cytokines in Rats' Serum after Long-Term Administration of Omeprazole and the Simultaneous Injection of Multiprobiotics and Omeprazole
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Гунина Л. М., Винничук Ю. Д., Дмитриев А. В., Высочина Н. Л., Безуглая В. В., Носач Е. В. Тивортин аспартат: новый безопасный и эффективный фармакологический препарат для стимуляции работоспособности спортсменов	229	***Gunina L. M., Vinnichuk Yu. D., Dmitriev A. V., Vysochina N. L., Bezuglaya V. V., Nosach E. V.*** Tivortin Aspartate: a New Safe and Effective Non-Prohibited Medical Drug for Stimulation the Performance of Athletes
Гуніна Л. М., Носач О. В., Азаров О. В., Рябіна С. А., Коцеруба Л. І. Обґрунтована корекція стану перекисного окиснення ліпідів як чинник профілактики перенапруження спортсменів	245	***Gunina L. M., Nosach O. V., Holovashchenko R. V., Ryabina S. A., Kotseruba L. I.*** Reasonable Correction of Substantiating Lipid Peroxidation Condition as a Factor of Athletes' Overvoltage Prevention

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА І МОРФОЛОГІЯ

DOI: 10.26693/jmbs02.03.007
УДК 615.371:579.871.1:576.524:616-097

Єлисеєва І. В.[1], Бабич Є. М.[1], Білозерський В. І.[1], Ждамарова Л. А.[1], Колпак С. А.[1], Гурін О. В.[2], Забєліна І. А.[2], Коваленко О. І.[3]

ВИВЧЕННЯ АДГЕЗИВНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОВЕРХНЕВИХ АНТИГЕНІВ C. DIPHTHERIAE, ОДЕРЖАНИХ ЗА ДОПОМОГОЮ КАСКАДНОЇ ДЕЗІНТЕГРАЦІЇ МІКРОБНИХ КЛІТИН РІЗНИМИ ФІЗИЧНИМИ ФАКТОРАМИ

[1]ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України», Харків
[2]Харківський Національний Університет ім. В. Н. Каразіна
[3]Інститут радіофізики і електроніки ім. О. Я. Усикова НАН України, Харків
babych_em@ukr.net

Стаття присвячена розробці вакцин нового покоління проти маніфестного прояву та персистуючої форми дифтерійної інфекції на основі виділення нативних антигенних комплексів дифтерії за допомогою каскадної дезінтеграції із застосуванням фізичних чинників. Метою дослідження стало визначення оптимальних режимів каскадної дезінтеграції мікробних клітин *C. diphtheriae* на основі вивчення впливу одержаних антигенних препаратів на адгезивні властивості тест-штаму *C. diphtheriae*. Мікробну суспензію музейного штаму *C. diphtheriae var.gravis, tox+*, піддавали обробці моно- та комбінованими фізичними факторами у різних режимах опромінення, а саме: ультразвуком середньої частоти, вузькосмуговим електромагнітним випромінюванням у надзвичайно високочастотному діапазоні, лазерним опроміненням у терагерцовому та червоному оптичному діапазоні. Одержані дезінтеграти центрифугували, відокремлювали супернатанти та додавали їх до формалінізованих еритроцитів людини, після експозиції вивчали адгезивні властивості тест-штаму *C. diphtheriae* за відомим способом. Майже усі антигенні препарати в тій чи іншій підвищували адгезивні властивості коринебактерій. Найбільш ефективними виявилися ЕМВ НЗВЧ (42,2 ГГц), терагерцовий лазер і комбінація ультразвуку з терагерцовим лазером: індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ) підвищився у 1,6-1,7 рази. Менш за все вплинули на адгезивну активність дифтерійної культури антигенні препарати, одержані за допомогою ЕМВ НЗВЧ (61 ГГц) у поєднанні з ультразвуком або гелій-неоновим лазером: ІАМ, відповідно, відрізнявся від контрольного зразку лише на 1,6 % і 0,7 %. Поєднання ультразвуку з гелій-неоновим лазером обумовило навіть зниження індексу адгезивності мікроорганізмів на 7,1 %. Значна різниця у вмісті білку у досліджуваних бактеріальних антигенних препаратах, одержаних при дезінтеграції мікробних клітин ЕМВ НЗВЧ і УЗ, підтверджують, що різні фізичні фактори по-різному впливають на поверхневі структури бактеріальних клітин коринебактерій. Одержані антигенні препарати є перспективними у якості антиколонізаційного фактору для *C. diphtheriae* для використання у складі комбінованих дифтерійних вакцин проти бактеріоносійства дифтерійної інфекції.

Ключові слова: *C. diphtheriae*, патогенасоційовані молекулярні структури, дезінтеграція, ультразвук, електромагнітне випромінення надзвичайно високої частоти, лазерне випромінення, дифтерійна вакцина.

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

Вступ. Наукове дослідження присвячене вирішенню актуальної проблеми охорони здоров'я – розробці вакцин нового покоління проти маніфестного прояву та персистуючої форми дифтерійної інфекції на основі виділення нативних антигенних комплексів дифтерії за допомогою каскадної дезінтеграції із застосуванням фізичних факторів.

Експериментальне обгрунтування каскадної фізичної технології одержання поверхневих структур стінок мікробних клітин збудників дифтерії дозволить одержувати нативні патогенасоційовані молекулярні комплекси, що відкриє перспективу стимулювати основні ланки природженого імунітету, ефективніше впливати на Toll-подібні рецептори імунних клітин. Одержані нативні поверхневі молекулярні комплекси в якості біологічних платформ нових комбінованих дифтерійних вакцин спрямовані на стимуляцію окремих ланок неспецифічної резистентності та клітинно-опосередковану адаптивну імунну відповідь. Значимість вивчення бактеріальних дифтерійних антигенів і їх застосування для вирішення проблеми бактеріоносійства дифтерії та перешкоджання циркуляції збудника серед населення акцентується рядом дослідників [1, 2, 9, 10]. В літературі висвітлені результати експериментів в напрямку розробки кандидат-вакцин комплексної дії як проти захворювання, так і бактеріоносійства на основі поверхневих структур патогенних коринебактерій у поєднанні з дифтерійним анатоксином [3-7].

Мета дослідження. Визначення оптимальних режимів каскадної дезінтеграції мікробних клітин *C. diphtheriae* за допомогою різних фізичних факторів на основі вивчення впливу одержаних антигенних препаратів на адгезивні властивості тест-штаму *C. diphtheriae*.

Об'єкти дослідження. Музейна культура *C. diphtheriae, var. gravis, tox+,* № 255, нативні поверхневі антигени мікробних клітин *C. diphtheriae*, нативний очищений дифтерійний анатоксин, вузькосмугове електромагнітне випромінення надзвичайно високої частоти (ЕМВ НЗВЧ), ультразвук середньої частоти (УЗ), лазерне випромінення у червоному (He-Ne) та терагерцовому (тераГц) діапазонах.

Методи дослідження. Експериментальні антигенні препарати одержували наступним чином: нарощували мікробну масу культури музейного штаму *C. diphtheriae*, відмивали її від поживного середовища, стандартизували оптичну щільність мікробної суспензії, розподіляли на однакові за об'ємом зразки, піддавали їх дії фізичних факторів у різних режимах та комбінаціях (всього досліджено 15 режимів дезінтеграції мікробних клітин), відокремлювали супернатанти шляхом центрифугування, перевіряли одержані препарати на стерильність, після експозиції формалінізованих еритроцитів людини з досліджуваними антигенними препаратами вивчали адгезивні властивості тест-штаму *C. diphtheriae* за відомим способом [8].

Результати досліджень та їх обговорення. Проведені серії дослідів дозволили охарактеризувати одержані експериментальні препарати за їх впливом на адгезію тест-штаму *C. diphtheriae* (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Результати вивчення впливу антигенних препаратів *C. diphtheriae*, одержаних за допомогою каскадної дезінтеграції мікробних клітин різними фізичними факторами на адгезію тест-штаму *C. diphtheriae*

№№ пп	Фізичний фактор, час опромінення	Показники адгезії		
		СПА	КА	ІАМ
«К»	Екстракція фіз. розчином	2,6±0,01	62±0,3	4,1±0,02
2	УЗ № 1	3,5±0,02	74±0,2	4,8±0,015
3	УЗ № 2	4,7±0,025	82±0,4	5,7±0,03
4	ЕМВ НЗВЧ 61 ГГц	4,5±0,03	82±0,35	5,5±0,04
5	ЕМВ НЗВЧ 42,2 ГГц	5,0±0,02	78±0,5	6,4±0,01
6	ЕМВ НЗВЧ 61ГГц + 42,2 ГГц	4,0±0,02	76±0,3	5,2±0,02
7	Лазер He-Ne № 1	4,7±0,03	84±0,1	5,6±0,02
8	Лазер He-Ne № 2	2,7±0,01	62±0,3	4,4±0,015
9	Лазер тераГц	5,7±0,01	86±0,2	6,6±0,02
10	Лазер He-Ne + лазер тераГц	4,5±0,02	84±0,1	5,3±0,01
11	УЗ + лазер He-Ne	2,8±0,01	74±0,4	3,8±0,02
12	УЗ + лазер тераГц	6,0±0,25	86±0,3	7,0±0,03
13	УЗ + ЕМВ НЗВЧ 61 ГГц	3,4±0,03	82±0,2	4,2±0,02
14	УЗ + ЕМВ НЗВЧ 42,2 ГГц	3,6±0.02	78±0,3	4,6±0,01
15	He-Ne № 1 + ЕМВ НЗВЧ 61 ГГц	3,1±0,01	74±0,4	4,2±0,015
16	He-Ne № 2 + ЕМВ НЗВЧ 42,2ГГц	3,9±0,01	84±0,2	4,7±0,02

Таблиця 2 – Результати біохімічних досліджень дифтерійних бактеріальних антигенних препаратів, одержаних за допомогою різних фізичних факторів

Фізичний фактор	Оптична щільність суспензії, КУО/мл	Концентрація білку, мг/мл	Гліцерин тейхоєва кислота, мг/мл	Рибітол тейхоєва кислота, мг/мл
ЕМВ НЗВЧ	14 млрд.	3,6	0,062	0,034
УЗ	10 млрд.	0,594	0,054	0,024
Різниця	- 29 %	- 6,1 р.	- 13 %	- 29 %

Як видно з **таблиці 1**, найбільш ефективними факторами щодо підвищення адгезивних властивостей тест-штаму *C. diphtheriae* виявилися ЕМВ НЗВЧ (42,2 ГГц), терагерцовий лазер і комбінація ультразвуку з терагерцовим лазером: індекс адгезивності мікроорганізмів підвищився, відповідно, на 55,2 %, 59,4 % та 69,5 %. Такі результати свідчать про те, що експериментальні бактеріальні антигенні препарати, одержані з біомаси музейної культури *C. diphtheriae var. gravis, tox+,* у різних режимах дезінтеграції фізичними факторами містять речовини, підвищуючі адгезивні властивості дифтерійної культури.

Менш за все вплинули на адгезивну активність дифтерійної культури антигенні препарати, одержані за допомогою ЕМВ НЗВЧ (61 ГГц) у поєднанні з ультразвуком або гелій-неоновим лазером: ІАМ, відповідно, відрізнявся від контрольного зразку лише на 1,6 % і 0,7 %. Адсорбція бактеріального антигена, одержаного за допомогою ультразвуку у поєднанні з гелій-неоновим лазером, на формалінізованих еритроцитах людини призвела навіть до зниження індексу адгезивності мікроорганізмів на 7,1 %.

Таким чином, різні фізичні фактори по-різному впливають на поверхневі структури бактеріальних клітин коринебактерій. Це підтверджується порівняльними даними біохімічних досліджень бактеріальних антигенних препаратів, одержаних при дезінтеграції мікробних клітин ЕМВ НЗВЧ і УЗ (**табл. 2**).

Можна припустити, що при дезінтеграції більшістю з узятих до експериментів фізичних факторів у рідку фазу мікробної суспензії звільнюються поверхневі білки-піліни, які є основою для полімеризації пілей і прикріплення їх до пептидоглікану клітинної стінки коринебактерій за умови збереження активності полімеризуючих сортаз, і адгезивність тест-штаму підвищується. Навпаки, зменшення адгезивності тест-культури відбувається, вірогідно, при відокремленні поверхневих молекулярних структур мікробних клітин коринебактерій, котрі конкурентно блокують рецептори еритроцитів, і мікробні клітини тест-штаму в певній мірі відсторонюються від прикріплення до еритроцитів.

Висновки. Усі досліджувні антигенні препарати в тій чи іншій мірі містили активні у відношенні до адгезії компоненти, перспективні у якості антиколонізаційного фактору для *C. diphtheriae*, і можуть бути використані для конструювання дифтерійних вакцин.

Перспективи подальших досліджень. Наступним етапом досліджень стане вивчення впливу одержаних експериментальних антигенних препаратів на показники неспецифічного імунітету та ад'ювантної дії щодо нативного очищеного дифтерійного анатоксину в дослідах на лабораторних тваринах.

References

1. Krachler AM, Orth K. Targeting the bacteria-host interface: strategies in anti-adhesion therapy. *Virulence.* 2013 May; 15 (4/4): 284-94. DOI: 10.4161/viru.24606
2. Swaminathan A, Mandlik A., Swierczynski A., Gaspar A., Das A., Ton-That H. Housekeeping sortase facilitates the cell wall anchoring of pilus polymers in *Corynebacterium diphtheriae*. *Mol Microbiol*. 2007 Nov; 66 (4): 961-74. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2007.05968.x
3. Yelyseyeva IV, Babich YM, Belozersky VI, Zhdamarova LA, Kolpak SA, Isayenko YeYu. Study of Specific Activity of Experimental Samples of Complex Diphtherial Candidate Vaccines. *The Odessa Medical Journal*. 2016; 6: 16-7. [Ukrainian].
4. Yelyseyeva IV, Babich YM, Belozersky VI, Zhdamarova LA, Kolpak SA. Effect of Experimental Preparations of Diphtheria Bacterial Antigens, Obtained by Physical Factors on Adhesion of Test Strains of *C. diphtheriae*. *Visnyk Problem biologii I Mediciny*. 2016; 4 (133): 264-68. [Ukrainian].
5. Yelyseyeva IV, Babich YM, Zhdamarova LA, Belozersky VI, Isayenko YeYu, Kolpak SA. Anti-adhesive Strategy in Development of Combined Antidiphtheritic Vaccine as a Perspective Preventive Measure of Corynebacteria diphtheriae Circulation Among the Population. *Children infections*. 2015; 14 (3): 30-33. [Russian]. DOI:10.22627/2072-8107-2015-14-3-30-33
6. Yelyseyeva IV, Babich YM, Zhdamarova LA, Belozersky VI, Kolpak SA, Balak OA. Study of Effects of Diphtheria Bacterial Antigenic Preparations Obtained by Means of Electromagnetic Radiation of Ultrahigh Frequency on the

Formation of Humoral Antitoxic Immunity and Colonization Resistance in Experimental Animals. *Visnyk Problem Biologii i Mediciny*. 2015; 3 (93): 277-82. [Ukrainian].

7. Yelyseyeva IV, Babych YeM, Zhdamarova LA, Belozersky VI, Isayenko YeYu, Kolpak SA. Anti-adhesive Therapies as a Contemporary Means to Fight Infectious Diseases and Adherence Factors of *Corynebacteria diphtheriae*. *Annals of Mechnikov Insitute*. 2014; 2: 7-19. Available from: www.imiamn.org.ua/journal.htm [Russian].
8. Brilis VI, Briline TA, Lentsner KhP, Lentsner AA. Metodika izucheniya adgezivnogo protsessa mikroorganizmov. *Laboratornoe delo*. 1986; 4: 210-12. [Russian].
9. Kharseeva GG, Alieva AA. Adgeziya *Sorynebacterium diphtheriae*: rol poverkhnostnykh struktur i strukturnyy mekhanizm. *Zhurnal mikrobiologii*. 2014 Iyul-Avgust; 4: 109-17. [Russian].
10. Shmeleva EA, Makarova SI, Baturina IG, Korzhenkova MP, Chistyakova GG, Ksenofontova MK, Filatov NN. Spetsificheskie antitela i ikh rol v formirovanii protivodifteriynogo immuniteta. *Zhurnal mikrobiologii*. 2005; 1: 38-43. [Russian].

УДК 615.371:579.871.1:576.524:616-097

ИЗУЧЕНИЕ АДГЕЗИВНЫХ СВОЙСТВ ПОВЕРХНОСТНЫХ АНТИГЕНОВ *C. DIPHTHERIAE,* ПОЛУЧЕННЫХ ПРИ ПОМОЩИ КАСКАДНОЙ ДЕЗИНТЕГРАЦИИ МИКРОБНЫХ КЛЕТОК РАЗНЫМИ ФИЗИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

Елисеева И. В., Бабич Е. М., Белозерский В. И., Ждамарова Л. А., Колпак С. А., Гурин О. В., Забелина И. А., Коваленко О. И.

Резюме. Статья посвящена разработке вакцин нового поколения против манифестного проявления и персистирующей формы дифтерийной инфекции на основе выделения нативных бактериальных антигенных комплексов при помощи каскадной дезинтеграции с применением физических факторов. Целью исследования стало определение оптимальных режимов каскадной дезинтеграции микробных клеток *C. diphtheriae* на основе изучения влияния полученных антигенных препаратов на адгезивные свойства тест- штамма *C. diphtheriae*. Микробную суспензию музейного штамма *C. diphtheriae var. gravis, tox+,* подвергали обработке моно- и комбинированными физическими факторами в разных режимах облучения, а именно: ультразвуком средней частоты (УЗ), узкополосным электромагнитным излучением в сверхвысокочастотном диапазоне (ЭМВ СВЧ), лазерным облучением в терагерцовом и красном оптическом диапазоне. Полученные дезинтеграты центрифугировали, отделяли супернатанты и добавляли их к суспензии формалинизированных эритроцитов человека, после экспозиции изучали адгезивные свойства тест-штамма *C. diphtheriae*. Большинство антигенных препаратов в той или иной степени повышали адгезивные свойства коринебактерий. Наиболее эффективными оказалось действие ЕМВ НЗВЧ (42,2 ГГц), терагерцовый лазер и комбинация ультразвука с терагерцовим лазером: индекс адгезивности микроорганизмов (ИАМ) повысился в 1,6-1,7 раза. Менее всего воздействовали на адгезивную активность дифтерийной культуры антигенные препараты, полученные при помощи ЭМВ СВЧ (61 ГГц) в соединении с ультразвуком или гелий-неоновым лазером: ИАМ, соответственно, отличался от контрольного образца лишь на 1,6 % и 0,7 %. Комбинация ультразвука с гелий-неоновым лазером обусловила даже снижение ИАМ на 7,1 %. Значительная разница в содержании белка в исследуемых бактериальных антигенных препаратах, полученных при дезинтеграции микробных клеток ЭМВ СВЧ и УЗ, подтверждают, что разные физические факторы по-разному влияют на поверхностные структуры бактериальных клеток коринебактерий. Полученные антигенные препараты перспективны в качестве антиколонизационного фактора для *C. diphtheriae* для использования в составе комбинированных дифтерийных вакцин против бактерионосительства дифтерийной инфекции.

Ключевые слова: *C. diphtheriae*, патогенасоциированные молекулярные структуры, дезинтеграция, ультразвук, электромагнитное излучение сверхвысокой частоты, лазерное излучение, дифтерийная вакцина.

UDC 615.371:579.871.1:576.524:616-097

Examination of Adhesive Properties of *C. diphtheriae* Surface Antigens Obtained by the Cascade Disintegration of Microbial Cells by Different Physical Factors

Yelyseyeva I. V., Babych Ye. M., Zhdamarova L. A., Belozersky V. I., Isayenko Ye. Yu., Kolpak S. A., Gurin O.V., Zabelina I. A., Kovalenko O. I.

Abstract. The purpose of the article is to examine new generation vaccines against diphtheria infection on the basis of the native bacterial antigenic complexes isolation by cascade disintegration with the use of physical factors. The aim of the study is to determine the optimal regimes of cascade disintegration of *C. diphtheriae* microbial cells on the basis of studying the effect of the antigenic preparations obtained on the adhesive properties

of the test strain *C. diphtheriae*. The microbial suspension of the museum strain *C. diphtheriae var. gravis, tox* +, were subjected to treatment with mono- and combined physical factors in different irradiation regimes, namely: ultrasound of the middle frequency, narrowband electromagnetic radiation in the microwave range, laser irradiation in the terahertz and red optical range. The resulting disintegrants were centrifuged, the supernatants were separated and added to the suspension of formalized human erythrocytes, after exposure, the adhesive properties of the *C. diphtheriae* test strain were studied. Most antigenic preparations to some extent increased the adhesive properties of corynebacteria. The most effective was the action of electromagnetic radiation of ultrahigh frequency (42.2 GHz), a terahertz laser and a combination of ultrasound with a terahertz laser: the index of the adhesiveness of microorganisms (IAM) increased 1.6-1.7 times. The antigenic preparations obtained with electromagnetic radiation microwave (61 GHz) in conjunction with ultrasound or helium-neon laser least of all affected the diphtheria culture's adhesive activity, IAM, respectively, differed from the control sample only by 1.6% and 0.7%.The combination of ultrasound with a helium-neon laser caused a decrease in IAM by 7.1%. The significant difference in the protein content of the bacterial antigen preparations studied, was obtained during the disintegration of microbial cells by electromagnetic radiation of ultrahigh frequency and ultrasound, confirm that certain physical factors affect the surface structures of bacterial cells of the corynebacteria in a different way. The resulting antigenic preparations are promising as an anti-colonization factor for *C. diphtheriae* for use in combination diphtheria vaccines against bacterial carry of diphtheria infection.

Keywords: *C. diphtheriae*, pathogenated molecular structures, disintegration, ultrasound, microwave ultrahigh frequency, laser radiation, diphtheria vaccine.

Стаття надійшла 18.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.012
УДК 616.311-002-022.7:579.861.2:579.262

Коцарь Е. В.[1], Радченко О. И.[2], Голубка О. В.[3], Масалова А. В.[3], Антушева Т. И.[3]

РОЛЬ МИКРОБНОГО ФАКТОРА В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПОЛОСТИ РТА

[1]Харьковский национальный медицинский университет
[2]Харьковская больница скорой и неотложной помощи имени профессора А. И. Мещанинова
[3]ГУ "Харьковский областной лабораторный центр МОЗ Украины"
kotsar_76@ukr.net

Представлены данные о микробном пейзаже ротовой полости 56 больных с челюстно-лицевой патологией, находящихся на лечении в челюстно-лицевом отделении. Половина изолированных культур (50 %) была представлена ассоциацией микроорганизмов *S. aureus* и *C. albicans. И*зучена антибиотикочувствительность изолированных штаммов *S. aureus* и *C. albicans.* Штаммы *S. aureus* сохраняли высокую чувствительность к антибиотикам цефалоспоринового, фторхинолонового рядов, аминогликозидам, макролидам и ванкомицину. Чувствительность штаммов грибов рода *C. albicans* была на достаточно высоком уровне к антимикотикам: амфотерецину В и нистатину, в то время как итраконазол, флуканазол, кетоканазол обладали слабой антифунгальной активностью.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans,* антибиотикочувствительность, ассоциация микроорганизмов, гнойно-воспалительный процесс полости рта.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом плановой научно-исследовательской тематики ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины» «Эффективность антимикробного и антифунгального действия лекарственных препаратов в форме наночастиц и липосом в отношении возбудителей заболеваний кожи», № гос. регистрации 0111U000010.

Введение. Общеизвестно, что в полости рта содержится наибольшее количество бактерий по сравнению с другими полостями организма человека, включая и желудочно-кишечный тракт [1]. Это объясняется тем, что микроорганизмы попадают из внешней среды с воздухом, водой, пищей и их рассматривают как транзиторную микрофлору. В противоположность ей постоянная или резидентная микрофлора полости рта выполняет важную барьерную функцию, препятствующую размножению патогенных микроорганизмов путем стимуляции локального иммунитета [3]. Патогенные микроорганизмы могут вызвать различные повреждения тканей (кариес зубов, пульпиты, периодонтиты, воспаление мягких тканей). В последние годы целым рядом научных работ было доказано, что вышеуказанные микроорганизмы способны к организации ассоциаций для совместного выживания [6].

Для всех находящихся в биопленке микроорганизмов, характерно то, что они обладают устойчивостью к факторам иммунной системы, вырабатывают в матрикс биопленки и во внешнюю среду эндотоксин, сохраняются в присутствии антибиотиков, интенсивно обмениваются генетической информацией, в том числе и генами антибиотикорезистентности. Бактериальные биопленки, состоящие из грибов и бактерий, характеризуются чрезвычайно высокой выживаемостью микроорганизмов в присутствии антибиотиков, минимальная подавляющая концентрация которых превышает в 5000 раз [2]. Имеющиеся данные об эффективности антибиотикотерапии свидетельствуют о том, что их действие направлено только на изолированные штаммы микроорганизмов. При этом имеет большое значение время проведения стартовой антибиотикотерапии до начала образования биопленки [2].

Целью данной **работы** было определить микробный пейзаж, вызвавший воспалительный процесс в полости рта больных с различной челюстно-лицевой патологией и изучить антибиотикочувствительность изолированных штаммов *S. aureus* и *C. albicans*.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели было обследовано 156 человек в возрасте 25-35 лет с различной челюстно-лицевой патологией, которые находились на лечении в Харьковской больнице скорой и неотложной помощи имени профессора А. И. Мещанинова. Объектом исследования были клинические изоляты микробов, выделенные из ротовой полости больных с гнойно-воспалительными процесса-

ми. В работе были использованы микробиологические методы выделения и идентификации микроорганизмов согласно действующим нормативным документам МОЗ Украины [7].

Определение чувствительности штаммов стафилококков к химиотерапевтическим препаратам (пенициллину, оксацилину, цефазолину, цефтриаксону, азитромицину, линкомицину, ципрофлоксацину, гентамицину, ванкомицину) изучали дискодиффузионным методом на среде Мюллера – Хинтона [5].

Антибиотикочувствительность выделенных грибов к антимикотическим препаратам (флюконазолу, амфотерицину В, нистатину, клотримазолу, кетоконазолу, итраконазолу) проводили также на среде Мюллера-Хинтона. Учет результатов проводили согласно приказу №167 [5].

От каждого человека получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

Полученные результаты исследований были обработаны методом вариационной статистики с помощью программы MS Excel 2003 [4].

Результаты исследования и их обсуждение. У больных с челюстно-лицевой патологией были выделены различные ассоциации микроорганизмов, удельный вес которых отображен на **рисунке**.

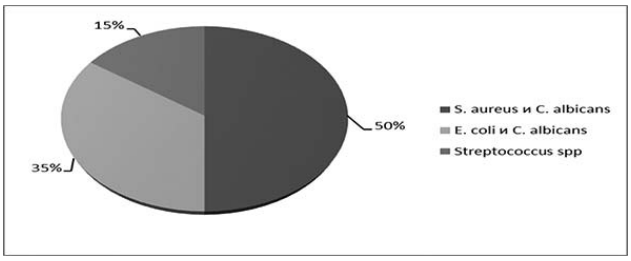


Рис. Удельный вес штаммов *S. aureus и C. albicans*, *E. coli* и *C. albicans, Streptococcus spp.*, выделенных от больных с гнойно-воспалительными процессами ротовой полости

Половина изолированных культур (50 %) была представлена ассоциацией *S. aureus* и *C. albicans*. Количество выделенных в ассоциации *E. coli и C. albicans* было существенно меньшим и составило – 15 %. В остальных случаях были выделены микроорганизмы, представленные различными видами *Streptococcus spp* (35 %). Следует отметить, что помимо стрептококков и стафилококков, были также изолированы от некоторых обследованных лиц дифтероиды и лактобактерии, которые не являются этиологическим фактором воспалительного процесса.

Результаты чувствительности выделенных штаммов *S. aureus u C. albicans* к антибиотикам, которые имеют наибольшее практическое значение в медицинской практике (**табл. 1**).

Таблица 1 – Чувствительность штаммов *S. aureus* к антибактериальным препаратам

Препараты	***S. aureus*** **(n = 56)**	
	абс.ч.	**(M ± m) %**
Пенициллин	8	14,3 ± 4,7
Оксациллин	42	75 ± 5,8
Цефазолин	36	64,3 ± 6,7
Цефтриаксон	37	66,1 ± 6,4
Азитромицин	45	76,8 ± 5,7
Линкомицин	24	42,8 ± 6,7
Ципрофлоксацин	50	89,2 ± 4,2
Гентамицин	47	83,9 ± 5,0
Ванкомицин	55	98,2 ± 1,8

Как видно из данных **табл. 1**, что наименее чувствительными штаммы *S. aureus* были к действию пенициллина (14,3 ± 4,7%), более чувствительные изолированные от больных штаммы были к антибиотикам цефалоспоринового ряда, оксацилину, азитромицину (64,3 ± 6,7-76,8 ± 5,7%, соответственно). Наиболее активными относительно стафилококков были антибиотики ципрофлоксацин и ванкомицин, соответственно (89,2 ± 4,2% и 98,2 ± 1,8%, соответственно).

Данные о чувствительности штаммов *C. albicans* к противогрибковым препаратам приведены в **таблице 2.**

Таблица 2 – Чувствительность штаммов *C. albicans* к антифунгальным препаратам

Препараты	*C. albicans* **(n = 48)**	
	абс.ч.	**(M ± m) %**
Амфотерецин В	38	79,2 ± 5,8
Нистатин	34	70,8 ± 6,1
Интраконазол	4	10,4 ± 4,1
Флуканозол	2	4,2 ± 2,7
Кетоканазол	2	4,2 ± 2,7

Показано, что амфотерецин В и нистатин проявляли высокую активность (79,2 ± 5,8% и 70,8 ± 6,1%, соответственно), в то время как итраконазол, флуканазол и кетоканазол обладали слабой антифунгальной активностью ($p < 0,05$).

Чувствительность к данным антимикотикам была соответствующей: 10,4 ± 4,1%, 4,2 ± 2,7 %.

Выводы

При изучении микробного спектра в ротовой полости больных с челюстно-лицевой патологией установлена важная роль различных микробных ассоциаций *S. aureus* и *C. albicans*, *E. coli u C. albicans* и *Streptococcus spp* в развитии гнойно-воспалительных процессов.

У большинства больных (65 %) были выявлены микробы *S. aureus E. coli* в ассоциации с *C. albicans.*

Половина изолированных от больных микробных культур (50 %) была представлена ассоциацией *S. aureus* и грибами рода *C. albicans*, и значительно меньшей степени ассоциацией *E. coli u C. albicans* (15 %). У 1/3 больных в ассоциации были выделены различные виды *Streptococcus spp.*

Ни у одного из обследованных больных не был выявлен микробный патоген в монокультуре.

Ввиду того, что микроорганизмы в составе ассоциаций имеют различную чувствительность к антибиотикам, предварительное определение антибиотичувствительности каждого из изолированных микроорганизмов должно быть необходимым для проведения эффективного комплексного этиотропного лечения с учетом вида идентифицированного патогена.

Установлено, что штаммы стафилококков, изолированные из гнойно-воспалительного очага ротовой полости больных, имели высокую чувствительность к антибиотикам цефалоспоринового, фторхинолонового рядов, аминогликозидам, макролидам и ванкомицину. Таким образом, подтверждается перспективность их использования для лечения конкретных больных.

Штаммы грибов *C. albicans* показали высокую чувствительность к амфотерецину В и нистатину, что было рекомендовано для их применения в качестве противогрибковых препаратов для лечения больных.

Перспективы дальнейших исследований. С учетом важной роли вирусов в развитии инфекционных процессов в ротовой полости, в т. ч. и в составе ассоциации с бактериями, в дальнейших наших исследованиях планируется проведение индикации и идентификации вирусных патогенов, также играющих важную роль в развитии инфекционно-воспалительных процессов ротовой полости.

Однако результаты проведенных исследований подтверждают, что перспективным направлением следующих исследований остается поиск новых эффективных препаратов против *S. aureus* и *C. albicans*, играющих важную роль в развитии инфекционно-воспалительных процессов полости рта человека.

References

1. Valyishev AV, Valyishev IV, Geyde IV. Obrazovanie bioplenok fekalnyimi shtammami enterobakteriy i drozhzhevyih gribov roda *Candida*. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2009; 4: 44-6. [Russian].
2. Derkach SA, Voronkina IA, Gabisheva LS, Kutsay NM. Vpliv antibIotikiv na bioplivkoutvorennya MSSA ta MRSA shtamami stafilokoka. *Infektsiyni hvorobi.* 2016; 4 (86): 51-6. [Ukrainian].
3. Kirilova VP, Tkach TM, Lyamin AV, Trunin DA, Serozitidinova AV. Plenkoobrazuyuschaya sposobnost gribov roda *Candida*, vyidelennyih so slizistoy obolochki polosti rta bolnyih mieloleykozom. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal.* 2015; 19 (5): 15-8. [Russian].
4. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metodyi v mediko-biologicheskih issledovaniyah s ispolzovaniem Excel*. K: MORION; 2000. 320 s. [Russian].
5. *Nakaz MOZ Ukraine vid 05.04.07 № 167* «Pro zatverdzhennya metodichnih vkazivok «Viznachennya chutlivosti mikroorganizmiv do antibakterialnih preparativ». [digital resource]. [Ukrainian]. Available from: http://mozdocs.kiev.ua.
6. Usmanova NI, Tuygunov MI, Gerasimova LP, et al. Rol uslovno-patogennoy mikrofloryi polosti rta v razvitii vospalitelnyih zabolevaniy parodonta i slizistoy polosti rta. *Vestnik YuUrGU seriya «Obrazovanie, zdorove i fizicheskaya kultura»*. 2015; 15 (2): 37-44. [Russian].
7. Hult D, Krig N, Snit P. *Opredelitel bakteriy Berdzhi*. Perevod. s engl GA Zavarzia. M: Mir, 2001. 800 s. [Russian].

УДК 616.311-002-022.7:579.861.2:579.262

МІКРОБНИЙ ФАКТОР ЯК УЧАСНИК ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ В ПАТОЛОГІЇ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ

Коцар О. В., Радченко О. І., Голубка О. В., Масалова А. В., Антушева Т. І.

Резюме. наведені дані про мікробний пейзаж ротової порожнини хворих з щелепно-лицьовою патологією. Половина ізольованих культур була представлена асоціацією мікроорганізмів *S. aureus* і *C. albicans*. Вивчена антибиотикочутливість ізольованих штамів *S. aureus* і *C. albicans*. Штами *S. aureus* зберігали високу чутливість до антибіотиків цефалоспоринового, фторхінолонового рядів, аміноглікозидам, макролідам та ванкоміцину. Чутливість штамів грибів роду *C. albicans* була на досить високому рівні до

антимікотиків: амфотерецину В і ністатину, тоді як ітраконазол, флуканазол, кетоканазол мали слабку антифунгальну активність.

Ключові слова: *Staphylococcus aureus, Candida albicans,* антибіотикочутливість, біоплівка, гнійно-запальний процес, ротова порожнина.

UDC 616.311-002-022.7:579.861.2:579.262

Microbial Factor as a Participant of the Infectious Inflammatory Process in the Oral Cavity Pathology

Kotsar E. V., Radchenko O. I., Golubka O. V., Masalova A. V., Antusheva T. I.

Abstract. This article presents data on the microbial spectrum of the oral cavity among 156 patients with maxillofacial pathology treated in the maxillofacial department of the Emergency Hospital. The oral cavity contained the greatest number of bacteria in comparison with other cavities of the human body. It is generally known that the above mentioned microorganisms are capable of organizing associations for joint survival. In the majority of patients (65%), *S. aureu*s and *E. coli* microorganisms were identified in association with fungi of the genus C. albicans. Half of the isolated cultures (50%) were represented by the association of microorganisms *S. aureus* and *C. albicans*. In 1/3 of patients, various types of *Streptococcus spp*. None of the examined patients had a microbial pathogen in monoculture. It was noted that in addition to streptococci and staphylococci, diphtheroids and lactobacilli were also isolated from some of the examined individuals, which were not the etiological factor of the inflammatory process. The microorganisms in the associations had different sensitivity to antibiotics. The preliminary determination of the antibiotic susceptibility of each of the isolated microorganisms is necessary for effective complex etiological treatment taking into account the type of the identified pathogen. Moreover, the antibiotic susceptibility of isolated strains of *S. aureus* and *C. albicans* has been studied. Strains of *S. aureus* retained high sensitivity to the antibiotics of cephalosporin, fluoroquinolone series, aminoglycosides, macrolides and vancomycin. The least sensitive strains of *S. aureus* were to the antibiotics of the penicillin series. The sensitivity of strains of *C. alibicans* was at a high level to antimycotics: amphotericin B and nystatin, while itraconazole, flucanazole, ketoconazole had weak antifungal activity. Thus in this paper antibacterial and antifungal agents are recommended for the treatment of infectious inflammatory processes in the oral cavity caused by microorganisms of *S. aureus* and *C. albicans*. The efficiency of these drugs allows its using for the specific patients treatment.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, antibiotic susceptibility, biofilm, pyo inflammatory process of the oral cavity.

Стаття надійшла 11.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.016
УДК 615.0.15 : 547.461.4

Литвинова О. М.[1], Литвинов В. С.[2]

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ НОВИХ ПОХІДНИХ СУКЦИНАМІНОВИХ КИСЛОТ

[1]Національний фармацевтичний університет, м. Харків
[2]Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
olgalitvinovamd@gmail.com

Проведені скринінгові дослідження нових похідних сукцинамінових кислот, вивчена гостра токсичність цих сполук і їхній вплив на функціональний стан нервової системи в лабораторних тварин. Установлено, що дані речовини відносяться до малотоксичних сполук. При вивчені фармакологічних властивостей виявлені речовини, що збільшують тривалість наркотичного сну. Похідні сукцинамінових кислот є біологічно активними речовинами і можуть бути використані для подальшого поглибленого вивчення з метою створення лікарських засобів із седативними властивостями.

Ключові слова: похідні сукцинамінових кислот, гостра токсичність, наркотичний сон, седативні властивості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно програми НДР Національного фармацевтичного університету по проблемі «Створення нових лікарських препаратів», № держ. реєстрації 0198U007008.

Вступ. Важливою проблемою сучасної експериментальної фармакології є створення нових, більш ефективних лікарських препаратів для лікування захворювань центральної нервової системи [6, 7]. В плані пошуку таких речовин інтерес викликають похідні дикарбонових кислот. Численні літературні дані свідчать про високу реакційну здатність дикарбонових кислот, як природних метаболітів [1, 5]. Проведені біологічні досліди дозволили відібрати речовини, які володіють протизапальною, аналгетичною, антимікробною, діуретичною, нейротропною, гіпоглікемічною, протисудомною, жовчогінною активністю [2, 4, 9, 10]. На підставі цього актуальним є проведення подальшого цілеспрямованого синтезу біологічно активних сполук серед похідних сукцинамінової та сукцинанілової кислот.

У зв'язку з вищенаведеним представляло інтерес вивчити фармакологічні властивості нових 20 сполук похідних 3,5-дибром-4-аміно-бензолсульфонілсукцинамінових кислот, синтезованих у Національному фармацевтичному університеті.

Мета дослідження: вивчення загальної дії і гострої токсичності цих сполук, а також дослідження їхнього впливу на функціональний стан центральної нервової системи.

Матеріали і методи дослідження. Досліджувані сполуки це білі з блакитним відтінком кристалічні речовини, без запаху, з чіткою температурою плавлення, розчинні в полярних органічних розчинниках, розчинах їдких основ, мінеральних кислотах, спиртах. Структура синтезованих речовин підтверджена за допомогою фізико-хімічних методів елементного аналізу, УФ-, ІК-, ПМР- і масспектрометрії, зустрічним синтезом, а чистота речовин контролювалася методом тонкошарової хроматографії.

Досліджувані речовини вводилися лабораторним тваринам у вигляді водних розчинів чи 3-5% тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80, що є продуктом оксиетилірования моноолеата сорбітана.

Фармакологічну активність даних речовин порівнювали з дією лікарських препаратів: аміназином, кофеїн-бензоат натрієм, що відповідали вимогам діючих специфікацій. Дослідження фармакологічної активності синтезованих сполук проведені за методами спеціального фармакологічного скринінгу [3, 11].

Вивчення загальної дії і гострої токсичності виконано на білих безпородних мишах обох статей масою 16-25г по п'ять тварин у серії з кожною досліджуваною дозою. Речовини, які досліджували вводили мишам внурішньочеревно, в об'ємі не більш 1 мл, у вигляді водних розчинів чи тонкої водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Контрольній групі мишей вводили дистильовану воду з твіном-80, у тому ж обсязі, що і піддослідним групам. Спостереження за тваринами проводили протягом 14-ти днів після однократного введення досліджуваних сполук. Протягом усього часу спостереження за тваринами звертали увагу на поведінкові реакції, нервово-м'язову збудливість, стан волосяного покриву, зміни маси тіла, характер виділень і тривалість життя. Кількість тварин, що

вижили і загинули, відзначали через кожну добу, а $ЛД_{50}$ розраховували за методом Кербера.

Вивчення нейротропної активності проведено за тестом взаємодії з барбітуратами. Досліди проведені на безпородних щурах масою 150-200 г по сім тварин у кожній групі. Контрольним групам тварин внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій, у дозі 30 мг/кг, і тривалість сну цієї групи тварин приймали за 100%. Досліджувані сполуки вводили внутрішньочеревно в дозі 0,01 $ЛД_{50}$,а через 30 хвилин внутрішньочеревно вводили етамінал-натрій у дозі 30 мг/кг. Про тривалість медикаментозного сну судили за часом, протягом якого тварини знаходилися в боковому положенні, тобто з моменту втрати рефлексу перекидання.

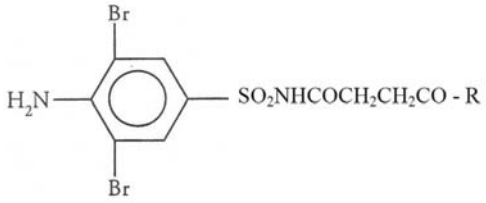
Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П`ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Результати експерименту оброблялись методом математичної статистики із застосуванням критерію Ст'юдента [8].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати вивчення гострої токсичності похідних сукцинамінової кислоти представлені в **табл. 1.**

Аналіз отриманих результатів показує, що $ЛД_{50}$ досліджених речовин знаходиться в інтервалі від 205 – до 825 мг/кг і відповідно до класифікації К. К. Сидорова дані речовини відносяться до малотоксичних сполук.

Таблиця 1 – Гостра токсичність 3,5-дибром-4-аміно-бензол-сульфонілсукцинамінових кислот



Сполука №№	Назва радикалів	Параметри гострої токсичності (мг/кг)		
	R	$ЛД_{16}$	$ЛД_{50}$ (M±m)	$ЛД_{84}$
1	оксиаміно	269,0	335,0 ± 20,1	412,0
2	диметиламіно	225,0	330,0 ± 26,7	435,0
3	дифеніламіно	237,0	325,0 ± 22,2	410,0
4	метиламіно	762,0	825,0 ± 20,8	915,0
5	аміно	530,0	630,0 ± 33,2	725,0
6	2-оксиетиламіно	137,0	205,0 ± 20,2	282,0
7	N-бутиламіно	337,0	425,0 ± 22,2	512,0
8	ІЗО-пропиламіно	455,0	370,0 ± 30,9	625,0
9	бензиламіно	537,0	595,0 ± 13,3	662,0
10	пиперидиламіно	487,0	575,0 ± 22,1	670,0
11	4-нітрофеніламіно	217,0	285,0 ± 19,1	345,0
12	3-нітрофеніламіно	207,0	295,0 ± 35,2	383,0
13	2-хлоретиламіно	212,0	265,0 ± 18,8	332,0
14	морфоніламіно	585,0	675,0 ± 22,5	762,0
15	бензиламіно	197,0	285,0 ± 22,2	372,0
16	пиперидил	495,0	545,0 ± 24,7	587,0
17	амідаміно	537,0	625,0 ± 22,1	710,0
18	бензиліденаміно	217,0	305,0 ± 22,4	392,0
19	пропилиденаміно	237,5	310,0 ± 22,1	412,5
20	4-метилбензиліденаміно	319,0	385,0 ± 20,1	462,0

В ході оцінки загальної дії речовин відмічено депримируючу дію сполук 5, 9, 10 і 20. Після їх введення у мишей спостерігали зменшення рефлекторної реакції на звуковий та больовий подразники, а також зниження рухової активності тварин. Найбільш виражену пригноблюючу дію на нервову систему надавала сполука 19. У мишей, яким вводили сполуку 10, спостерігали збільшення діурезу, що, мабуть, зв'язано з посиленням видільної функції нирок під дією цієї речовини. Введення решти сполук не впливало на кількість виділеної сечі.

Найбільш токсичною серед всіх вивчених сполук була сполука 6 ($ЛД_{50}$ = 205 мг/кг), яка містить в боковому ланцюгу молекули оксиетиламіновий радикал. Заміна даного радикалу на нітрофеніламіновий (спол. 11,12), хлоретиламіновий (спол. 13), бензиліденаміновий (спол. 18) і пропіліденаміновий (спол. 19) замісники приводить до зниження гострої токсичності. Найменш токсичною виявилась сполука 4, $ЛД_{50}$ якої дорівнює 825 мг/кг. В своїй структурі ця речовина містить метиламінів радикал.

При вивчені впливу похідних сукцинамінових кислот на функціональний стан нервової системи за тестом взаємодії з барбітуратами (**табл. 2**) встановлено, що всі похідні 3,5-дибром-4-аміно-бензолсульфонілсукцинамінових кислот (спол. 1-20) потенціюють тривалість етамінал-натрієвого сну у білих щурів.

Найбільшу депримируючу дію було виявлено у сполуки 19, яка збільшувала тривалість наркотичного сну у тварин на 125,2%. В структурі молекули дана сполука містить пропіліденаміновий радикал. Заміна цього радикалу на аміновий (спол. 5) приводить до незначного зменшення тривалості барбітурового сну (на 23%), наступна заміна амінового радикалу на метилбензиліденаміновий (спол.20), оксаміновий (спол. 1), пипериділаміновий (спол. 10), морфоніламіновий (спол. 14) приводить до подальшого зменшення потенціювання снодійного ефекту барбітуратів (на 97,7; 81,4; 75,6; 74,5% відповідно). Введення в структуру сполук амідамінового (спол. 17) і оксіетіламінового (спол. 6) радикалів приводило до найменшого пролангування снодійної дії етамінал-натрію (на 18,5 і 16,9% відповідно).

Серед вивчених похідних не виявлено речовин, котрі визивали б у тварин побудливий ефект і зменшували тривалість наркотичного сну.

Таким чином, проведене дослідження гострої токсичності вперше синтезованих речовин показало, що дана група сполук відноситься до малотоксичних речовин. При вивчені впливу похідних сукцинамінових кислот на функціональний стан ЦНС за тестом взаємодії з барбітуратами встановлено, що речовини 19 і 5, що містять в своїй структурі пропіліденаміновий і аміновий радикали, проявили виражену депримируючу активність, яка перевищувала таку препарату порівняння – аміназину.

Висновки

Похідні 3,5-дибром-4-амінобензол-сульфонілсукцинамінової кислоти впливають на функціональний стан центральної нервової системи, збільшують тривалість наркотичного сну. Найбільш

Таблиця 2 – Вплив похідних сукцинамінових кислот на тривалість етамінал-натрієвого сну білих щурів лінії Вістар

Сполуки №№	Доза мг/кг	Тривалість наркотичного сну	В % до контролю	Сполуки №№	Доза мг/кг	Тривалість наркотичного сну	В % до контролю
1	16,8	213,0 ± 5,4*	181,4	2	16,5	172,8 ± 3,8*	147,2
3	16,3	169,8 ± 5,8	144,6	4	41,3	167,2 ± 4,2*	142,4
5	31,5	237,4 ± 5,3*	202,2	6	10,3	137,2 ± 2,9	116,9
7	21,3	193,0 ± 6,6*	164,4	8	18,5	192,1 ± 8,4*	163,6
Контроль	–	117,4 ± 3,7	100,0	9	29,8	201,6 ± 7,1*	170,3
10	28,7	207,9 ± 6,9*	175,6	11	14,3	168,0 ± 3,3*	141,9
12	14,8	147,9 ± 4,8	124,9	13	13,3	187,3 ± 5,8*	158,2
14	33,8	206,6 ± 4,6*	174.5	Контроль	–	118,4 ± 3,4	100,0
15	14,3	174,0 ± 5,0	146,2	16	24,5	190.8 ± 2,2*	159,7
17	31,3	141,0 ± 3,6	118,5	18	15,3	208,1 ± 8,3*	174,9
19	15,5	268,0 ± 7,4*	225,2	20	19,3	235,3 ± 6,1*	197,7
Аміназин	5	150,0 ± 5,9*	176,5	Контроль	–	119,0 ± 2,4	100,0
Контроль	–	85,4 ± 6,8	100,0	Кофеїн	10	45,6 ± 5,2*	53,4

Примітка: знаком «*» позначена ймовірність відмінностей з контролем при $P < 0,05$.

активною виявилась сполука 19, дія якої перевищує дію препарату порівняння аміназину у 1,3 рази.

Доцільне подальше вивчення сполук 19 і 5, які проявили виражену нейротропну активність.

Перспективи подальших досліджень. Похідні сукцинамінових кислот є перспективною групою сполук для подальшого фармакологічного вивчення з метою створення лікарських засобів із седативними властивостями.

References

1. Alrakhavi Kh, Drohovoz SM, Petyunin HP. Sintez ta biolohichna aktivnist zamishchenikh amidiv, arensulfamidiv i arensulfohidrazidiv 2- ta 3-oksioksanilovoi kisloti. *Visnik farmatsiyi*. 2011; 4: 13-5. [Ukrainian].
2. Dikiy IL, Filimonova NI, Arzumanov PS, ta in. Antimikrobna aktivnist pokhidnikh N-(4-okso-3,4-dihidrokhinazolin-3-il) suktsinaminovoi kisloti. *Visnik farmatsiyi*. 2007; 2 (50): 58-60. [Ukrainian].
3. *Doklinichni doslidzhennya likarskikh zasobiv. Metodichni rekomendatsiyi*. Za red OV Stefanova. K: Avitsenna; 2001. 528 s. [Ukrainian].
4. Boyko HO, Banniy IP, Sitnik OH, ta in. Eksperimentalne vivchennya hipohlikemichnikh vlastivostey ε-arboksiamilamidu 4-(N-butilureyidosulfonil)-oksanilovoi kisloti na modeli aloksanindukovanoho tsukrovoho diabetu u shchuriv. *Klinichna farmatsiya*. 2007; 8 (2): 38-42. [Ukrainian].
5. Kabachniy VI, Chernikh VP, Samura BA. Novi aspekti medichnoho zastosuvannya dikarbonovikh kislot ta yikh pokhidnikh. *Farmatsevtichniy zhurnal.* 1998; 5: 29-34. [Ukrainian].
6. *Kompendium 2015. Lekarstvennye preparaty*. Pod red VN Kovalenko. K: Morion; 2015. 1408 s. [Russian].
7. Kukes VH. *Klinicheskaya farmakolohiya: uchebnik*. Pod red VH Kukesa. 4-e izd., pererab i dop. M: HEOTAR-Media; 2008. 1056 s. [Russian].
8. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biolohicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel*. K: MORION; 2000. 320 s. [Russian].
9. Litvinova OM. Eksperimentalne doslidzhennya analhetichnoi aktivnosti novikh pokhidnikh dikarbonovikh kislot. *Svit meditsini ta biolohiyi*. 2013; 2 (38): 51-4. [Ukrainian].
10. Perekhoda LO, Heorhiyants VA, Ribalchenko TL, ta in. Protisudomna aktivnist dimetilovikh esteriv 1-aril-1,2,3-triazol (in)-4,5-dikarbonovikh kislot ta yiyi zalezhnist vid molekulyarnoi budovi. *Klinichna farmatsiya*. 2013; 3: 66-70. [Ukrainian].
11. Sernov LN, Hatsura BB. *Elementy eksperimentalnoy farmakolohii*. M: Meditsina; 2000. s. 117-320. [Russian].

УДК 615.0.15 : 547.461.4

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СУКЦИНАМИНОВЫХ КИСЛОТ

Литвинова О. Н., Литвинов В. С.

Резюме. Проведены скрининговые исследования новых производных сукцинаминовых кислот, изучена острая токсичность этих соединений и их влияние на функциональное состояние нервной системы у лабораторных животных. Установлено, что данные вещества относятся к малотоксичным соединениям. При изучении фармакологических свойств обнаружены вещества, которые увеличивают длительность наркотического сна. Производные сукцинаминовых кислот являются биологически активными веществами и могут быть использованы для последующего углубленного изучения с целью создания лекарственных средств с седативными свойствами.

Ключевые слова: производные сукцинаминовых кислот, острая токсичность, наркотический сон, седативные свойства.

UDC 615.0.15 : 547.461.4

Pharmacological Studies of New Derivatives of Sukcinamine Acids

Lytvynova O. M., Lytvynov V. C.

Abstract. Screening studies of new sukcinamine acid derivatives have been carried out, acute toxicity of these compounds and their effect on the functional state of the nervous system in laboratory animals has been studied.

The *purpose of the study*: the examine the general effect and acute toxicity of 20 new compounds - derivatives of 3,5-dibromo-4-amino-benzene sulfonyl succinate amino acids, as well as the study of their effect on the functional state of the central nervous system.

Research materials and methods. The investigated compounds are white with blue hue crystalline substances, odorless, with a clear melting point, soluble in polar organic solvents, solutions of caustic bases, mineral acids, alcohols. The structure of synthesized substances was confirmed by physic-chemical methods of

elemental analysis, UV, IR, PMR and mass spectrometry, counter-synthesis, and purity of substances was controlled by thin-layer chromatography. The pharmacological activity of these substances was compared with the action of medicinal products: aminazine, caffeine-benzoate sodium, which met the requirements of the current specifications. Investigation of pharmacological activity of synthesized compounds was carried out by methods of special pharmacological screening. The study of neurotropic activity was performed on the interaction test with barbiturates. Experiments were carried out on non-breeding rats weighing 150-200 g for seven animals in each group. The investigational compounds were administered intraperitoneally at a dose of 0.01 LD50, and 30 minutes later, sodium ethamalum was injected 30 mg / kg intraperitoneally. The length of the medication sleep was judged by the time during which the animals were in the lateral position, that is, from the moment of loss of the reflex of the overturning. The results of the experiment were processed by the method of mathematical statistics using the Stjudent criterion.

The analysis of the obtained results shows that LD50 of investigated gin-wines is in the range of 205 - 825 mg / kg and according to the classification of K.K. Sidorov data substances are low-toxic compounds.

During the evaluation of the total action of the substances, the depressant effect of compounds 5, 9, 10 and 20 was observed. The most pronounced inhibitory effect on the nervous system was provided by Compound 19. In mice injected with compound 10, an increase in diuresis was observed, which is apparently associated with gain excretory renal function under the action of this substance. The introduction of the remaining compounds did not affect the amount of excreted urine. When studying the effects of derivatives of succinic acids on the functional state of the nervous system on the test of interaction with barbiturates, it was found out that all studied derivatives potentiate the duration of ethanol-sodium in white rats. Among the compounds studied, no substances were found that would cause animal stimulation and reduced the duration of drug sleep. It was also found out that substances 19 and 5 containing propylidene amine and amine radicals in their structure showed a marked such activity that exceeded such a comparator - aminazine.

Derivatives of 3,5-dibromo-4-aminobenzene sulfonylsuccinamic acid affect the functional state of the central nervous system, increase the duration of drug sleep. Compound 19, the action of which exceeded the effect of the drug comparing the aminazine by 1.3 times, was the most active.

The compounds 19 and 5, which exhibited pronounced neurotropic activity, are valuable for further study.

The derivatives of succinic acids are a promising group of compounds for further pharmacological study to create drugs with sedative properties.

Keywords: succinic acid derivatives, acute toxicity, narcotic.

Стаття надійшла 23.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.021
УДК 616.12-008.331.1:616-092.11-085:615.225.2:615:036.6

Нагорна О. О.[1], Бєленічев І. Ф.[2], Горчакова Н. О.[1], Мазур І. А.[2], Чекман І. С.[3]

ВПЛИВ АНГІОЛІНУ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ У ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

[1]Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ
[2]Запорізький державний медичний університет
[3]Київський медичний університет УАНМ

gorchakovan@ukr.net

При хронічній серцевій доксорубіциновій недостатності, крім порушень серцевої діяльності, можливі пошкодження ендотеліоцитів. Метою роботи було дослідження впливу ангіоліну на морфофункціональні показники ендотеліоцитів та імунологічні молекулярні маркери ендотеліальної дисфункції щурів з хронічною серцевою недостатністю. Моделювання серцевої недостатності здійснювали введенням доксорубіцину за Методичними вказівками ДЕЦ МОЗ України. Ангіолін вводили внутрішньоочеревинно в дозі 100 мг/кг протягом 14 діб паралельно з доксорубіцином, потім ще 21 добу. Мілдронат вводили в дозі 250 мг/кг за тією ж схемою. Ендотеліопротективну активність препаратів визначали за змінами морфофункціональних показників ендотеліоцитів морфологічними методами. Вміст імунологічних молекулярних маркерів ендотеліальної дисфункції – вміст С-реактивного білку, фактору некрозу пухлин альфа, гама-інтерферону ідентифікували біохімічними методами з залученням наборів. Встановили, що при хронічній серцевій недостатності спостерігалася десквамація ендотеліальних клітин – зменшення площі, щільності ендотеліоцитів, концентрації РНК в ядрах ендотеліоцитів, зростання кількості епітеліальних клітин з ознаками апоптозу. Ангіолін при курсовому введенні підвищував щільність, площу ендотеліоцитів, концентрацію РНК в ядрах ендотеліоцитів та понижував щільність ендотеліоцитів з ознаками апоптозу. При введенні ангіоліну спостерігали зменшення експресії молекулярних маркерів дисфункції ендотелію – фактору некрозу пухлин альфа, С-реактивного білку, інтерферону-гама на фоні підвищення експресії васкулоендотеліального фактору

Ключові слова: ангіолін, хронічна серцева недостатність, морфофункціональні властивості ендотеліоцитів, імунологічні маркери.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування кардіотропних препаратів», № держ. реєстрації 0111U009417.

Вступ. При хронічній серцевій недостатності, що викликана доксорубіцином, крім функціональних порушень серцевої діяльності можливі пошкодження ендотеліоцитів, в тому числі фактору росту ендотеліоцитів [1, 5, 6].

Крім того, при різних хронічних захворюваннях серцево-судинної системи зростає вміст імунологічних маркерів таких як С-реактивний білок (СРБ), фактор некрозу пухлин альфа (ФНПα), гама-інтерферон G (GIF-γ) [7, 10].

Ендотеліопротектори прямої дії подібні ангіоліну та непрямої дії подібні мілдронату, можуть порізному впливати на морфофункціональні показники ендотеліоцитів та імунологічні маркери у щурів при патологічних станах, тому що вони мають різні механізми реалізації кардіо- та вазопротекторної дії [8].

Мета дослідження. Визначення впливу ангіоліну на морфо-функціональні показники ендотеліоцитів та імунологічні молекулярні маркери ендотеліальної дисфункції щурів з хронічною серцевою недостатністю.

Матеріали і методи дослідження. Експерименти проведені на 56 білих безпородних щурах-самцях масою 180–220 г, що утримувалися у віварії НМУ ім. О.О. Богомольця відповідно до положень Європейской конвенції про захист безхребетних 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). Для відтворення хронічної серцевої недостатності (ХСН) застосовували доксорубіцинову модель, яку вважають найбільш

ефективною, що веде до розвитку вираженої та прогресуючої ХСН у більшості тварин завдяки застосуванню доксорубіцину внутрішньоочеревинно в кумулятивній дозі 15 мг/кг поділеної на 6 ін'єкцій протягом 14 днів [12].

Ангіолін в дозі 100 мг/кг та референтний препарат Мілдронат в дозі 250 мг/кг вводили внутрішньошлунково з Твіном-80 паралельно з доксорубіцином протягом 14 діб, а потім ще протягом 21 доби. Тварин виводили з експерименту на 35 добу під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). В роботі застосовували ангіолін у вигляді таблетованої маси НВО «Фарматрон» (Запоріжжя) та мілдронат в капсулах по 250 мг/кг виробництва АТ Гриндекс (Латвія). Ендотеліопротективну активність препаратів оцінювали за змінами морфофункціональних показників ендотеліоцитів та вмісту молекулярних маркерів ендотеліальної дисфункції в атріальному міокарді та сироватці крові.

Для морфологічних досліджень вилучали верхівку серця, фіксували в 10% формаліні нейтральному, заливали в парафінові блоки, з яких робили серійні 5-мікронні зрізи з різних відділів міокарду [11]. Потім для вивчення морфофункціональних показників ендотеліоцитів гістологічні зрізи депарафінували за стандартним методом та забарвлювали галоціанін-хромовими квасцями за Ейнарсоном для визначення РНК[9].

Морфологічний аналіз проводили на мікроскопі Axioskop (Ziess, Germany) за допомогою відеокамери COHU 386 (Kontron Elektronic, Germany). Визначали площу ендотеліоцитів, шільність ендотеліоцитів на 1 мм^2 площі міокарду, концентрацію РНК в ядрах ендотеліоцитів, щільність апоптичних та деструктивно змінених ендотеліоцитів на 1 мм^2 площі міокарду.

Також проводили біохімічні дослідження. Вміст С-реактивного білку визначали на автоматичному біохімічному Prestige 24i, застосовуючи набір фірми Cormay (N каталогу 4-480 серія 210-3131). Васкулоендотеліальний фактор (VEGF) ідентифікували в цитозольній фракції гомогенату серця твердофазним імуносорбентним сендвідж-методом ELISA, ELISA Kit (Cat. NE-ELR0020) фірми Elobscience та виражали в пг/мг білка. Фактор некрозу пухлин альфа (TNF-α) визначали в цитозольній фракції гомогенату серця твердофазним імуносорбентним сендвідж-методом ELISA, ELISA Kit (Cat. NE-ELR0865) фірми Elobscience та виражали в пг/мг білка. Інтерферон-гама (INF-γ) ідентифікували в цитозольній фракції гомогенату серця твердофазним імуносорбентним сендвідж-методом ELISA, ELISA Kit (Cat. NE-ELR009) фірми Elobscience та виражали в пг/мг білка.

Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента, застосовуючи стандартний пакет програм статистичного оцінювання результатів версії Microsoft Office Excel 2003.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати досліджень показали, що при доксорубіциновій хронічній серцевій недостатності відбувалися суттєві структурно-функціональні зміни ендотелію. Поряд зі збереженими ділянками інтими аорти та ендотелію міокарду були зони їх вираженого пошкодження, що у ряді випадків призводило до десквамації ендотеліальних клітин (**табл. 1**). Особливо чітко це спостерігалося в місцях локального набряку середньої оболонки аорти, де відмічали значну дезорганізацію еластичних мембран та появу великих фібробласноподібних клітин. При цьому також зросла кількість ендотеліальних клітин з ознаками апоптозу.

Введення щурам з ХСН ангіоліну в дозі 100 мг/кг призвело до зменшення проявів дисфункції ендотелію. Так, в групі тварин, які отримали ангіолін, спостерігали підвищення щільності ендотеліоцитів на 25,5%, площі ендотеліоцитів на 12,5% та зростання концентрації РНК в ядрах на 62,2%. Введення ангіоліну викликало антиапоптичний ефект, про що свідчить пониження щільності апоптично змінених ендотеліоцитів на 44,7%. Мілдронат достовірно змінював порявняно з контролем вищезазначені показники. Біохімічний аналіз сироватки крові експериментальних тварин визначив, що

Таблиця 1 – Вплив ангіоліну та мілдронату на морфофункціональні показники ендотеліоцитів кровеносних капілярів в атріальному міокарді при хронічній серцевій недостатності на 35 добу експерименту (n=10)

Досліджувані показники	Інтактні	ХСН (контроль)	ХСН+ангіолін (100 мг/кг)	ХСН+мілдронат (250 мг/кг)
Площа ендотеліоцитів, мкм^2	17,3±0,33	15,2±1,1*	17,1±0,77**^{1}	15,8±1,0
Щільність ендотеліоцитів на 1 мм^2 площі міокарду	1432±61	988±21*	1240±26**^{1}	991±15
Концентрація РНК в ядрі ендотеліоцитів, ЕОП	0,221±0,001	0,143±0,001*	0,232±0,001**^{1}	0,131±0,001**^{1}
Щільність апоптичних і деструктивно змінених ендотеліоцитів на 1 мм^2 площі міокарду	11,2±3,8	87,2±12,6*	48,2±12,8**^{1}	81,2±18,5*

Примітки: *p<0,05 щодо інтактних тварин; **p<0,05 щодо контролю; ^{1}p<0,05 щодо мілдронату.

Таблиця 2 – Вплив ангіоліну та мілдронату на молекулярні маркери ендотеліальної дисфункції в атріальному міокарді та сироватці крові тварин з ХСН на 35 добу експерименту (n=10)

Досліджувані показники	Інтактні	ХСН(контроль)	ХСН+ангіолін (100 мг/кг)	ХСН+мілдронат (250 мг/кг)
VEGF, пг/мг білку	33,8±4,19	18,8±8,41*	55,1±7,22***[1]	21,5±4,11
TNF-α, пг/мг білку	4,18±0,71	28,7±3,66*	10,2±1,78**[1]	27,1±4,87*
С-реактивний білок, г/л	4,21±0,31	14,13±0,87*	5,32±0,28**[1]	10,11±0,78*
IFN-γ пг/мг білку	11,8±2,8	32,28±2,26*	18,21±2,31***[1]	36,67±4,11*

Примітки: *p<0,05 щодо інтактних тварин; **p<0,05 щодо контролю; [1]p<0,05 щодо мілдронату.

моделювання ХСН 14-добовим введенням доксорубіцину веде до достовірного підвищення С-реактивного білку в 2,35 рази на 35 добу спостереження відносно значень інтактних тварин (**табл. 2**). Підвищення С-реактивного білку свідчить про розвиток запальної реакції при ХСН та формуванні дисфункції ендотелію. Призначення тваринам з ХСН ангіоліну вело до достовірного зменшення С-реактивного білку в сироватці крові цих тварин на 62,2% порівняно з групою нелікованих тварин. Введення мілдронату забезпечило достовірно менш виражений ефект стосовно цього показника відносно до групи тварин з ХСН, які отримали ангіолін. Імуноферментний аналіз цитозоля міокарду тварин з ХСН виявив пониження васкулоендотеліального фактору (VEGF) на 44,4% відносно аналогічного показника інтактних тварин. Курсове введення тваринам з ХСН ангіоліну вело до підвищення на 193% VEGF в цитозолі міокарду, що ствердило раніше визначені ендотеліопротективні властивості ангіоліну. Подальшим імуноферментативним аналізом цитозоля міокарду тварин з ХСН виявлено підвищення молекулярних маркерів дисфункції ендотелію при ХСН – фактора некрозу пухлин альфа (TNF-α) в 5,8 рази і гама інтерферону (IFN-γ) на 173%.

В експериментальних дослідженнях було визначено, що VEGF, TNF-α, IL-1β та IFN-γ понижують експресію eNOS, продукцію NO, посилюють його окислювальну модифікацію, перетворюючи його в пероксинітрит. TNF-α та IFN-γ пригнічують експресію VEGF і запускають апоптоз ендотеліальних клітин [14].

Було продемонстровано, що рівні циркулюючих TNF-α та IFN-γ обернено пропорційні піковій швидкості кровообігу у пацієнтів з ХСН незалежно від віку, пікового вживання кисню і функціонального класу ХСН за класифікацією NYHA [13].

В дослідженнях VEST та SOLID було визначено, що підвищення рівня циркулюючих TNF-α, IL-1β та IFN-γ пов'язано зі зниженням виживання [2, 3, 4, 13].

Курсове призначення щурам з ХСН ангіоліну сприяло достовірному пониженню TNF-α на 64,5% та IFN-γ на 43,4%. Подібна дія ангіоліну свідчить про пригнічення TNF-α залежного процесу клітинної загибелі шляхом апоптозу в тканинах міокарду. Таким чином, ангіолін мав виражену ендотеліопротективну дію при доксорубіциновій ХСН, що виражалося в достовірному підвищенні щільності ендотеліоцитів судин міокарду, зростанню в них концентрації РНК і VEGF, а також в гальмуванні апоптозу ендотеліоцитів (достовірне пониження щільності клітин з ознаками апоптозу та пониження TNF-α, С-реактивного білку і IFN-γ). Введення мілдронату в дозі 250 мг/кг тваринам з ХСН не мало за цими показниками ендотеліопротективної дії на даній моделі ХСН.

Висновки

Курсове внутрішньоочеревинне введення ангіоліну в дозі 100 мг/кг щурам з ХСН протягом 35 днів веде до підвищення щільності ендотеліоцитів артеріальних судин міокарду на 2,5% площі ендотеліоцитів на 12,5%, зростанню в них концентрації РНК на 62,2%, пониженню щільності ендотеліоцитів з ознаками апоптозу на 33,7%.

Ангіолін при внутрішньоочеревинному введенні щурам в дозі 100 мг/кг протягом 35 діб зменшує експресію молекулярних маркерів дисфункції ендотелію – фактору некрозу пухлин альфа (TNF-α) на 64,5%, С-реактивного білку на 62,2%, інтерферонугама (IFN-γ) на 44,7% на фоні підвищення експресії васкулоендотеліального фактору (VEGF) на 193%.

Перспективи подальших досліджень. Планується експериментальні порівняльні дослідження впливу ангіоліну з іншими, крім мілдронату, метаболітними ендотеліопротекторними засобами.

References

1. Amosova KM, Stremenyuk OT, Andryeyev YeV, ta in. Rol endotelialnoi disfunktsiyi ta sistemnoho imunnoho zapalennya u viniknenni ishemiyi miokarda pri fizichnomu navantazhenni u khvorikh z hemodinamichno neznachushchim aterosklerozom vintsevikh arteriy sertsya. *Ukrainskiy kardiolohichniy zhurnal*. 2011; 4: 14-9. [Ukrainian].

2. Buvaltsev VI. Disfunktsiya endoteliya kak novaya kontseptsiya profilaktiki i lecheniya serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Mezhdunarodnyi meditsinskiy zhurnal*. 2001; 3: 202–8. [Russian].
3. Vaizova OE. Rol endotelialnykh faktorov v rehulyatsii sosudistoho tonusa i lokalnoho hemostaza. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2000; 2: 27-37. [Russian].
4. Vizir VA, Berezin AE. Perspektivy reversii endotelialnoy disfunktsii u bolnykh s zastoynoy serdechnoy nedostatochnostyu. *Klinicheskaya meditsina*. 2000; 7: 36-9. [Russian].
5. Hendlin HE, Emelina EI, Nikitin IH, Vasyuk YuA. Sovremennyi vzhlyad na kardiotoksichnost khimioterapii onkolohicheskikh zabolevaniy, vklyuchayushchey antratsiklinovye antibiotiki. *Rossiyskiy kardiolohicheskiy zhurnal*. 2017; 3: 145-54. [Russian].
6. Klimontov VV, Bulumbaeva DM, Tyan NV, i dr. Vzaimosvyaz urovnya faktora rosta endoteliya sosudov v syvorotke krovi i polimorfizma hena VEGFA s ishemicheskoy boleznyu serdtsa u bolnykh sakharnym diabetom 2-ho tipa. *Kardiolohiya*. 2017; 57 (5): 17-22. [Russian].
7. Kovalenko VN, Talaeva TV, Bratus VV. Vospalenie i oksidativnyi stress v kardiovaskulyarnoy patolohii (obzor literatury). *Zhurnal Natsionalnoi akademiyi medichnikh nauk Ukraini*. 2012; 18 (4): 461-74. [Russian].
8. Kolesnik YuM, Chekman IS, Mazur IA, ta in. Mekhanizmi rozvitku endotelialnoi disfunktsiyi ta poshuk endotelioprotektoriv. *Zhurnal Natsionalnoi akademiyi medichnikh nauk Ukraini*. 2014; 20 (3): 289-99. [Ukrainian].
9. Mironov AN, Bunyatyan ND. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast pervaya*. M: Hrif i K; 2012. 944 s. [Russian].
10. Tereshchenko SN, Skvortsov AA, Shchedrina AYu, i dr. Diahnosticheskaya znachimost immunolohicheskikh markerov u bolnykh vospalitelnoy kardiomiopatiey. *Rossiyskiy kardiolohicheskiy zhurnal*. 2017; 2: 22-9. [Russian].
11. Chekman IS, Hubskiy YuI, Belenichev IF, i dr. *Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti potentsialnykh neyroprotektivnykh preparatov. Metodicheskie rekomendatsii*. K; 2010. 81 s. [Russian].
12. Chekman IS, Belenichev IF, Horchakova NA, i dr. *Doklinicheskoe izuchenie spetsificheskoy aktivnosti endotelioprotektivnykh preparatov. Metodicheskie rekomendatsii*. K; 2014. 60 s. [Russian].
13. Bauters C, Six I, Meurice T, Van Belle E. Growth factors and endothelial dysfunction. *Drugs*. 1999; 59: 11–5. PMID: 10548387
14. Belenichev IF, Mazur IA, Bukhtiyarova NV. The endothelium-protective effect of 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacutate (s)-2,6-diaminohoexanic acid(Lysinium) effect on the expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and the characteristics of animals with cerebral ischemia. *Neurochemical journal.* 2013; 7 (4): 296-303. URI: http://dspace.zsmu.edu.ua/handle/123456789/2338.

УДК 616.12-008.331.1:616-092.11-085:615.225.2:615:036.6

ВЛИЯНИЕ АНГИОЛИНА НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Нагорная Е. Ф., Беленичев И. Ф., Горчакова Н. А., Мазур И. А., Чекман И. С.

Резюме. При хронической сердечной доксорубициновой недостаточности, кроме нарушений сердечной деятельности, возможны повреждения эндотелиоцитов. Целью работы было исследование влияния ангиолина на морфофункциональные показатели эндотелиоцитов и иммунологические молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции крыс с хронической сердечной недостаточностью. Моделирование сердечной недостаточности выполнялось введением доксорубицина согласно Методическим рекомендациям ГЭЦ МОЗ Украины. Ангиолин вводили внутрибрюшинно в дозе 100 мг / кг в течение 14 дней параллельно с доксорубицином, затем еще 21 день. Милдронат вводили в дозе 250 мг / кг по той же схеме. Эндотелиопротективную активность препаратов определяли по изменениям морфофункциональных показателей эндотелиоцитов морфологическими методами. Содержание иммунологических молекулярных маркеров эндотелиальной дисфункции – содержание С-реактивного белка, фактора некроза опухолей альфа, гамма-интерферона идентифицировали биохимическими методами с привлечением наборов. Установили, что при хронической сердечной недостаточности наблюдалась десквамация эндотелиальных клеток – уменьшение площади, плотности эндотелиоцитов, концентрации РНК в ядрах эндотелиоцитов, рост количества эпителиальных клеток с признаками апоптоза. Ангиолин при курсовом введении повышал плотность, площадь эндотелиоцитов, концентрацию РНК в ядрах эндотелиоцитов и уменьшал плотность эндотелиоцитов с признаками апоптоза. При введении ангиолина наблюдали уменьшение экспрессии молекулярных маркеров дисфункции эндотелия – фактора некроза опухоли альфа, С-реактивного белка, интерферона-гамма на фоне повышения экспрессии васкулоэндотелиального фактора.

Ключевые слова: ангиолин, хроническая сердечная недостаточность, морфофункциональные свойства эндотелиоцитов, иммунологические маркеры.

UDC 616.12-008.331.1:616-092.11-085:615.225.2:615:036.6

Angiolon Influence on the Morphofunctional Characteristics of Rats' Endotheliocytes in Chronic Cardiac Insufficiency

Nagornaya E. A., Belenichev I. F., Gorchakova N. A., Mazur I. A., Chekman I. S.

Abstract. Endotheliocytes damage may be diagnosed in chronic cardiac insufficiency besides of cardiac activity and disturbance. *The aim of the study* is to examine the angiolin influence on the morphofunctional characteristics of rats' endotheliocytes and immunological molecular markers of the rats' endothelial dysfunction.

The material and method of the research. The experiments were conducted on the 56 rats without line. The doxorubicine cardiac insufficiency has been created by Methodical recommendation of State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Doxorubicin has been solved in the physiological solution and was injected intrapetironially in the dose 2,5 mg/kg during 14 days. Angiolin was administered intragastrically in the dose 100 mg/kg together with doxorubicin and later during 21 days. Mildronat was administered in the dose 250 mg/kg by the same scheme. The animals were decapitated under thiopentalum-natrium injection. For morphological investigation the heart has been extracted, its top has been fixed in the neutral 10% solution of phormaline and it has been floated into the parafine block which from the serial 5-microne histological cuts has been prepared from the different myocardial parts. For the investigations of the morphofunctional endotheliocytes nucleus status the histological cuts have been deparafinized by the standard method and have been colored by the galocianinchromic alum by Einorson for specific identification RNA. Morphometric analysis of endotheliocytes has been conducted on the AXIOSKOP microscope by means of videocamera COHU-4922 and has been introduced in the system analysis in figures of picture VIDAS-386. It was stated such indexes of endotheliocytes as the endotheliocytes area, endotheliocytes density, RNA concentration in nucleus, apoptic and destructically changed enotheliocytes density. By the biochemical methods there were identified such markers of damage as C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, transforming growth factor, gamma-immunoglobuline. In chronic cardiac insufficiency the reduction of endotheliocytes area, the endotheliocytes density, RNA concentration in nucleus was stated. Apoptic and destructically changed endothelial sites density have been increased. The immunological data have been changed also. The level of C-reactive protein, tumor necrosis factor alpha, gamma-immunoglobuline has been increased and transforming growth factor has been lowered. Angiolin has restored the morphofunctional properties of endotheliocytes and biochemical immunological data.

Conclusion. In the chronic cardiac insufficiency angiolin injected during 35 days increased endotheliocytes area, endotheliocytes density, RNA concentration in nucleus and decreased the level of apoptic and destructically changed endotheliocytes' density. Angiolin also raised the transforming growth factor and the level of the C -reactive protein, gamma-immunoglobuline, and tumor necrosis factor alpha has been fallen.

Keywords: angiolin, chronic cardiac insufficiency, morphofunctional characteristics, endotheliocytes properties immunological markers.

Стаття надійшла 17.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.026
УДК 611.817.1

Степаненко О. Ю., Мар'єнко Н. І.

БУДОВА ТА ІНДИВІДУАЛЬНА АНАТОМІЧНА МІНЛИВІСТЬ ЧАСТОЧОК VI-VII МОЗОЧКА ЛЮДИНИ

Харківський національний медичний університет

stepanenko@3g.ua

Мета роботи – встановити особливості будови і індивідуальної анатомічної мінливості часточок VI-VII півкуль мозочка та їх залежність від будови відповідних часточок черв'яка мозочка людини. Дослідження проведене на 100 об'єктах – мозочках трупів людей обох статей (чоловіків – 62, жінок – 38), що померли від причин, не пов'язаних із патологією центральної нервової системи, віком 20-95 років. Вивчались особливості форми та взаємного розташування часточок VI-VII мозочка на серійних парасагітальних зрізах. Встановлено, що принцип медіо-латеральної неперервності будови часточок мозочка зберігається лише в 52% досліджених об'єктів. В 48% спостережень верхні півмісяцеві часточки не з'єднуються між собою за допомогою листка черв'яка, а переходять у дві самостійні часточки черв'яка. Часточка VIIAf може відходити від головного стовбура часточок VI, VIIAt, від місця розділення їх спільного стовбура або часточки VIIAf протилежної сторони. Парна часточка VIIAf або Crus I може починатись на серединному сагітальному зрізі або на відстані 5-10 мм від серединної сагітальної площини; іноді ця часточка починається в протилежній півкулі на відстані -5 мм від серединної сагітальної площини. Часточки півкуль VI-VII зберігають зв'язок із відповідними часточками черв'яка, але не повторюють їх форму. Описані три варіанти розташування часточок VI-VII в паравермальній ділянці: 1-й верхня півмісяцева часточка відходить в проксимальній ділянці головного стовбура, тонка часточка відходить в дистальній ділянці; 2-й: верхня півмісяцева часточка відходить в дистальному ділянці головного стовбура, тонка часточка відходить в проксимальній ділянці; 3-й: верхня півмісяцева і тонка часточки відходять від загального стовбура в одному місці.

Ключові слова: людина, мозочок, біла речовина, «дерево життя» мозочка, індивідуальна анатомічна мінливість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дана робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету «Будова та закономірності індивідуальної анатомічної мінливості головного мозку людини», № державної реєстрації 0115U000231.

Вступ. При багатьох психічних захворюваннях (вадах розвитку мозочка, шизофренії, дислексії, аутизмі, синдромі дефіциту уваги з гіперактивністю, та ін.) були виявлені морфологічні зміни часточок мозочка (зміна об'ємів часточок, сірої та білої речовини) [3-7, 10]. Ці зміни можуть бути використані для діагностики різних захворювань за допомогою діагностичних методів нейровізуалізації. Але дані наукових літературних джерел про будову часточок мозочка, на яких базуються критерії норми діагностичних методів, переважно описового характеру та не враховують індивідуальних особливостей будови «дерева життя» мозочка та варіантів його будови [1, 11]. Тому дослідження особливостей індивідуальної анатомічної мінливості часточок півкуль мозочка є актуальним напрямком сучасної нейроморфології.

Наразі будова часточок черв'яка та півкуль мозочка розглядається з точки зору принципу медіо-латеральної неперервності, запропонованого O. Larsell [8, 9]. Згідно із цим принципом, щілини, звивини та пластинки білої речовини мозочка йдуть не перериваючись через обидві півкулі і черв'як, тому часточкам черв'яка відповідають певні часточки півкуль. Форма часточок півкуль відповідає формі часточок черв'яка мозочка. Раніше ми дослідили будову неоцеребелярних часточок черв'яка мозочка людини [2], але будова цих часточок в паравермальній зоні та відповідних часточок півкуль відрізняється та потребує окремого розгляду.

Мета роботи – встановити особливості будови і індивідуальної анатомічної мінливості часточок VI -VII півкуль мозочка та їх залежність від будови відповідних часточок черв'яка мозочка людини.

Матеріал та методи дослідження. Морфологічне дослідження проведене на 100 об'єктах – мозочках трупів людей обох статей (чоловіків – 62, жінок – 38), що померли від причин, не пов'язаних із патологією центральної нервової системи, віком 20-95 років. Набір морфологічного матеріалу

проведений на базі Харківського обласного бюро судово-медичної експертизи. Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23. 09. 2009 р.

Після виділення із порожнини черепа мозочок фіксували протягом місяця в 10% розчині формаліну. Проводили анатомічне препарування часточок мозочка, після чого проводили серединний сагітальний розтин черв'яка та мозочка та серійні парасагітальні зрізи півкуль мозочка в площинах, паралельних серединній сагітальній, на відстані 5 мм. Вигляд мозочка на зрізах фотографували за допомогою дзеркального цифрового фотоапарату, після чого проводили аналіз цифрових зображень. Вивчались особливості форми та взаємного розташування часточок VI-VII мозочка.

Результати досліджень та їх обговорення. Часточки VI-VII черв'яка мозочка формують неоцеребеллюм черв'яка. Ці часточки мають спільний головний стовбур білої речовини, який ближче до видимої поверхні розділяється на поверхневі гілки, що формують окремі часточки. Часточки VI-VII півкуль є продовженням в латеральному напрямку відповідних часточок черв'яка. Часточка VI півкуль (H VI) продовжує однойменну часточку черв'яка; верхня півмісяцева часточка (Crus I) продовжує часточку VIIAf; нижня півмісяцева часточка (Crus II) продовжує часточку VIIAt; тонка часточка (H VIIB) продовжує часточку VIIB. Часточки VI-VII формують більшу частину видимої поверхні мозочка та зовнішній контур півкуль.

В півкулях ці часточки відокремлюються одна від одної, значно збільшується площа їх поперечного розтину (**рис. 1**).

Часточка VI півкуль мозочка є прямим продовженням відповідної часточки черв'яка, але не повторює її будову, оскільки будова цієї часточки є досить динамічною в медіо-латеральному напрямку, відбувається зміна типу розгалуження білої речовини часточки при переході від черв'яка в півкулі.

Часточки VII-VIII півкуль зберігають зв'язок із відповідними часточками черв'яка, проте їх форма суттєво відрізняється від часточок черв'яка.

Верхня півмісяцева часточка пов'язана із найменшою часточкою черв'яка мозочка – листком, який з'єднує дві верхівки півмісяцевих часточок із обох сторін між собою (**рис. 2, а**). Але виявилось, що такий варіант, який вважається єдиним можливим, зустрічається лише в 52% спостережень. В ході даного дослідження встановлено, що ця часточка не завжди переходить в листок черв'яка, а може закінчуватись на різній відстані від серединної сагітальної площини (5-15 мм). В таких

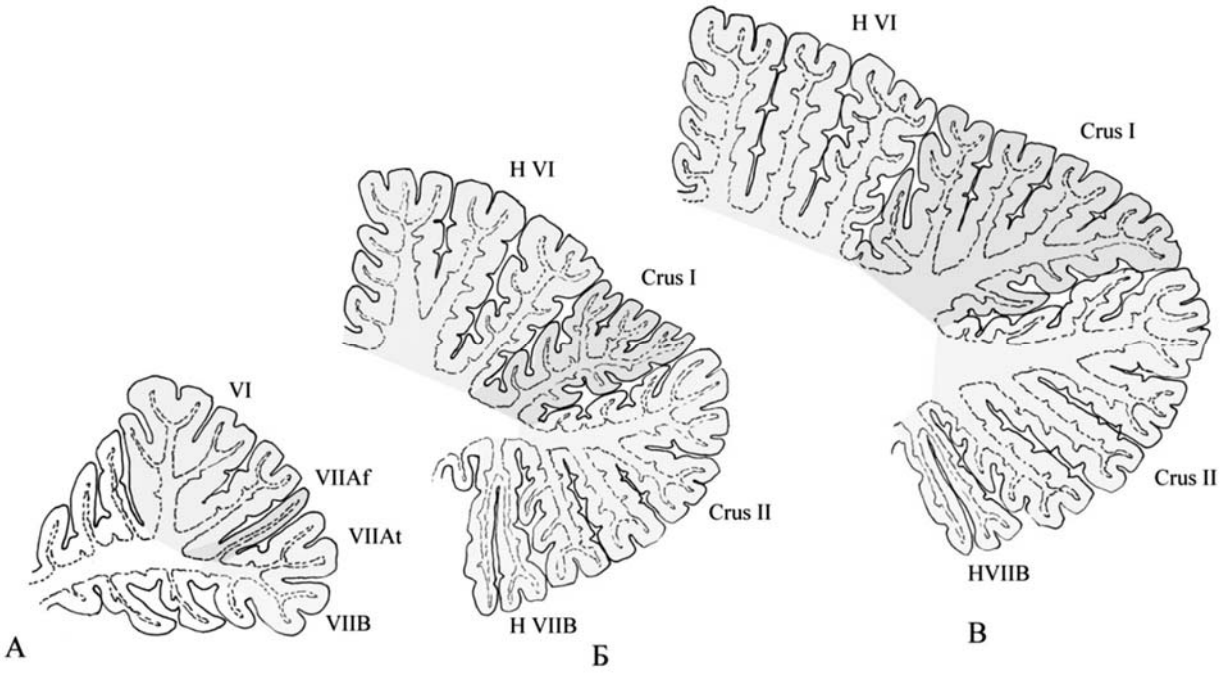


Рис. 1. Будова часточок VI-VII мозочка, серійні парасагітальні зрізи:
А – серединний зріз (черв'як), Б – паравермальна ділянка (5 мм від серединної сагітальної площини),
В – медіальна ділянка півкуль (10 мм від серединної сагітальної площини)

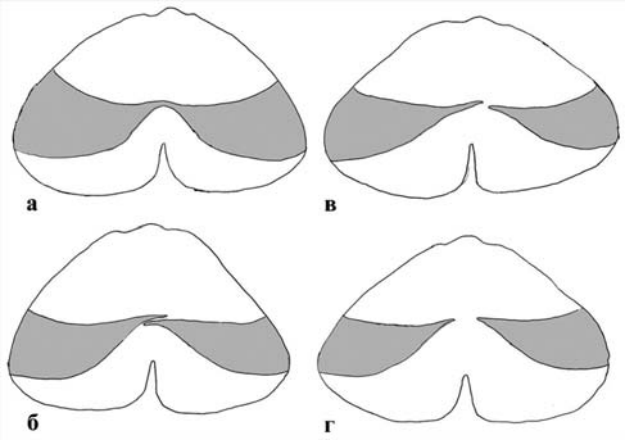


Рис. 2. Варіанти будови верхньої півмісяцевої часточки та листка мозочка

випадках відповідної часточки черв'яка немає (**рис. 2, г**). Цей варіант виявлений в 17% спостережень. Інколи одна півмісяцева часточка переходить в листок черв'яка, а інша починається в паравермальній ділянці (**рис. 2, в**). Цей варіант виявлений в 16% спостережень. Також виявлені випадки, коли півмісяцеві часточки переходять в два окремі листки черв'яка, які перехрещуються на серединному сагітальному зрізі (**рис. 2, б**). Цей варіант виявлений в 15% спостережень.

Таким чином, в 48% спостережень між верхніми півмісяцевими часточками двох півкуль немає безпосереднього зв'язку, є парні часточки VIIAf з обох сторін, а принцип медіо-латеральної неперервності в цих випадках не зберігається.

Парна часточка VIIAf або або Crus I може починатись на серединному сагітальному зрізі, в паравермальній зоні або в медіальній ділянці півкулі на відстані 5-10 мм від серединної сагітальної площини; іноді ця часточка починається в протилежній півкулі на відстані -5 мм від серединної сагітальної площини (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Поширеність місця початку часточки VIIAf або Crus I мозочка людини

Ліва півкуля		Права півкуля				
		Відстань від серединної сагітальної площини, мм				
		-5	**0**	**5**	**10**	Сума
Відстань від серединної сагітальної площини, мм	**-5**	1	0	1	0	**2**
	0	2	11	3	0	**16**
	5	0	10	16	1	**27**
	10	0	3	0	0	**3**
Сума		**3**	**24**	**20**	**1**	**48**

Як видно із даних **табл. 1**, праворуч часточка VIIAf або Crus I частіше починається в паравермальній ділянці своєї півкулі, ліва часточка частіше досягає серединного сагітального зрізу. Місце початку цих часточок з обох боків співпадає в 58,3% спостережень (28 із 48).

Форма верхньої півмісяцевої часточки, а саме місце її початку, пов'язана із шириною мозочка (**рис. 3**). Виявлено, що середня ширина мозочків, в яких ця часточка починається в протилежній півкулі або на серединному зрізі, більша ніж в мозочків, в яких часточка починається на відстані 5-10 мм від серединної сагітальної площини. Таким чином, у відносно вузьких мозочків найбільш медіальна точка верхньої півмісяцевої часточки розташована в паравермальній зоні із свого боку і не досягає серединної сагітальної площини, а у відносно широких мозочків ця часточка досягає серединної сагітальної площини та може заходити в протилежну півкулю.

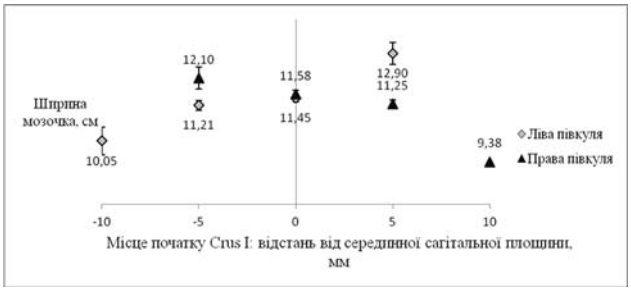


Рис. 3. Середні значення (M±m) ширини мозочків із різним місцем початку часточки VIIAf або Crus I; від'ємні значення осі абсцис – ліва півкуля, позитивні значення – права півкуля

Листок черв'яка на серединному сагітальному зрізі або медіальна ділянка півмісяцевої часточки (у випадках, коли ця часточка не має зв'язку із симетричною часточкою контрлатеральної півкулі) може відходити від головного стовбура часточок VI, VIIAt або від місця розділення головного стовбура неоцеребелярних часточок черв'яка на поверхневі гілки. Якщо ця часточка парна, крім перерахованих вище варіантів, листок черв'яка з одного боку може прикріплятись в вигляді дочірнього відгалуження до листка черв'яка з протилежної сторони. В цих випадках на серединному сагітальному зрізі часточка VIIAf з однієї сторони має вигляд гілки, до якої прикріпляється часточка VIIAf з протилежної сторони у вигляді малої гілки або великого видовженого листка.

Як видно із даних **табл. 2**, найчастіше часточка VIIAf або Crus I прикріпляються до часточки VIIAt. Якщо ця часточка має інше місце локалізації, в паравермальних ділянках вона переходить на

Таблиця 2 – Поширеність місця локалізації часточки VIIAf або Crus I мозочка людини

		Місце відходження часточки VIIAf або Crus I			
		Часточка VI	Спільний стовбур білої речовини	Часточка VIIAt	Часточка VIIAf з протилежної сторони
Непарна часточка VIIAf		20	2	30	–
Парна часточка VIIAf	Ліворуч	4	1	35	8
	Праворуч	8	3	32	5

нижню півмісяцеву часточку, що є продовженням часточки VIIAt.

Нижні півмісяцеві часточки та тонкі часточки формуються горбом черв'яка, а саме утворюються при множинному розгалуженні його поверхневих гілочок та листків; будова цих часточок черв'яка та півкуль не пов'язана та суттєво змінюється при переході від часточок черв'яка в півкулі.

В паравермальній ділянці (на відстані 5 мм від серединної сагітальної площини) часточка VI повністю відокремлюється від решти часточок та переходить на центральну білу речовину мозочка. Верхня та нижня півмісяцеві часточки із тонкою часточкою в паравермальній ділянці пов'язані між собою та мають спільний стовбур білої речовини (**рис. 4**). Нижня півмісяцева часточка є продовженням загального стовбура білої речовини; верхня півмісяцева часточка відходить в ростральному напрямку; тонка часточка відходить в каудальному напрямку.

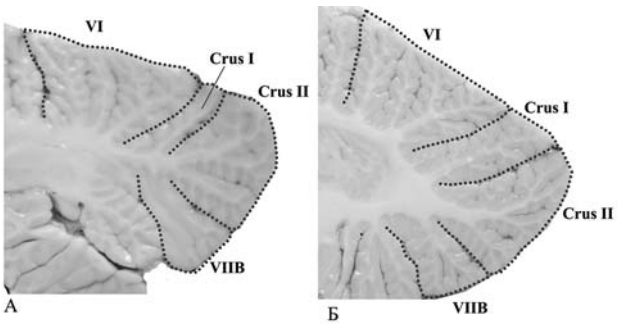


Рис. 4. Будова часточок VI-VII мозочка, межі часточок показані пунктиром. А – 5 мм вправо від серединної сагітальної площини; Б – 10 мм вправо від серединної сагітальної площини

В залежності від черговості відходження часточок можна виділити три варіанти розгалуження неоцеребелярних часточок в паравермальній зоні. *Перший* варіант: верхня півмісяцева часточка відходить в проксимальній ділянці головного стовбура, тонка часточка відходить в дистальній ділянці. *Другий* варіант: верхня півмісяцева часточка відходить в дистальному ділянці головного стовбура, тонка часточка відходить в проксимальній ділянці. *Третій* варіант: верхня півмісяцева і тонка часточки відходять від загального стовбура в одному місці.

Як видно із даних **табл. 3**, найбільш поширеним є другий варіант, варіанти праворуч та ліворуч співпадають в 51% спостережень.

Таблиця 3 – Поширеність варіантів розгалуження неоцеребелярних часточок в паравермальній зоні

Ліва півкуля		Права півкуля			
		Варіант розгалуження			
		1	**2**	**3**	Сума
Варіант розгалуження	**1**	**20**	16	5	**41**
	2	14	**27**	5	**46**
	3	5	4	**4**	**13**
Сума		**39**	**47**	**14**	**100**

Висновки. В результаті морфологічного дослідження будови часточок VI-VII мозочка людини та їх індивідуальної анатомічної мінливості та співставлення будови цих часточок на серединному та парасагітальних зрізах мозочка встановлено, що принцип медіо-латеральної неперервності будови часточок мозочка зберігається лише в половині досліджених об'єктів. В інших випадках верхні півмісяцеві часточки не з'єднуються між собою за допомогою листка черв'яка, а переходять у дві самостійні часточки черв'яка. Часточки півкуль VI-VII зберігають зв'язок із відповідними часточками черв'яка, але не повторюють їх форму. Описані варіанти будови часточок мозочка можуть бути використані в якості критеріїв норми сучасних діагностичних методів нейровізуалізації для діагностики різних захворювань ЦНС.

Перспективи подальших розробок. Отримані дані можуть стати основою для побудови атласів серійних зрізів мозочка, складених із урахуванням індивідуальної анатомічної мінливості.

References

1. Sinelnikov RD, Sinelnikov YaR. *Atlas anatomii cheloveka*: v 4 t. M: Meditsina, 1996. T 4. s. 71–5. [Russian].

2. Stepanenko AYu, Marenko NI. Stroenie i individualnaya anatomicheskaya izmenchivost neotserebellyuma chervya mozzhechka cheloveka. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2014; 14 (3): 43-9. [Russian].
3. Piven J, Saliba K, Bailey J, Arndt S. An MRI study of autism: the cerebellum revisited. Neurology. 1997; 49 (2): 546–51.
4. Montes LG, Ricardo-Garcell J, DelaTorre LB, Alcántara HP, García RB, Acosta DA, Bouzas AF. Cerebellar gray matter density in females with ADHD combined type: across-sectional voxel-based morphometry study. J Atten Disord. 2011; 15: 368–81. DOI: 10.1177/1087054710366421
5. Courchesne E, Saitoh O, Townsend JP, Yeung-Courchesne R, Press GA, Lincoln AJ, Haas RH, Schriebman L. Cerebellar hypoplasia and hyperplasia in infantile autism. Lancet. 1994; 343 (8888): 63–4.
6. Rae C, Harasty JA, Dzendrowskyj TE, Talcott JB, Simpson JM, Blamire AM, Dixon RM, Lee MA, Thompson CH, Styles P, Richardson AJ, Stein JF. Cerebellar morphology in developmental dyslexia. Neuropsychologia. 2002; 40: 1285–92.
7. Varnäs K, Okugawa G, Hammarberg A, Nesvåg R, Rimol LM, Franck J, Agartz I. Cerebellar volumes in men with schizophrenia and alcohol dependence. Psychiatry Clin Neurosci. 2007; 61 (3): 326–9. DOI: 10.1111/j.1440-1819.2007.01661.x
8. Larsell O, Jansen J. The comparative anatomy and histology of the cerebellum. Volume III. The human cerebellum, cerebellar connections, and the cerebellar cortex. Minneapolis : University of Minnesota Press;,1972. 268 p.
9. Larsell O. The comparative anatomy and histology of the cerebellum from monotremes through apes. Minneapolis: University of Minnesota Press; 1970. 267 p.
10. Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum-insights from the clinic. The Cerebellum. 2007; 6: 254–67. DOI: 10.1080/14734220701490995
11. Schmahmann JD, Doyon J, McDonald D, Holmes C, Lavoie K, Hurwitz AS, Kabani N, Toga A, Evans A, Petrides M. Three-dimensional MRI atlas of the human cerebellum in proportional stereotaxic space. Neuroimage. 1999 Sep; 10 (3): 233–60. DOI: 10.1006/nimg.1999.0459

УДК 611.817.1

СТРОЕНИЕ И ИНДИВИДУАЛЬНАЯ АНАТОМИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ДОЛЕК VI-VII МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА

Степаненко А. Ю., Марьенко Н. И.

Резюме. Цель работы – установить особенности строения и индивидуальной анатомической изменчивости долек VI-VII полушарий мозжечка и их зависимость от строения соответствующих долек червя мозжечка человека. Исследование проведено на 100 объектах – мозжечках трупов людей обоего пола (мужчин – 62, женщин – 38), умерших от причин, не связанных с патологией центральной нервной системы, в возрасте 20-95 лет. Изучались особенности формы и взаимного расположения долек VI-VII мозжечка на серийных парасагиттальных срезах. Установлено, что принцип медио-латеральной непрерывности строения долек мозжечка сохраняется лишь в 52% исследованных объектов. В 48% наблюдений верхние полулунные дольки не соединяются между собой с помощью листка червя, а переходят в две самостоятельные дольки червя. Долька VIIAf может отходить от главного ствола долек VI, VIIAt, от места разделения их общего ствола или от дольки VIIAf противоположной стороны. Парная долька VIIAf или Crus I может начинаться на срединном сагиттальном срезе или на расстоянии 5-10 мм от срединной сагиттальной плоскости; иногда эта долька начинается в противоположном полушарии на расстоянии -5 мм от срединной сагиттальной плоскости. Дольки полушарий VI-VII сохраняют связь с соответствующими дольками червя, но не повторяют их форму. Описаны три варианта расположения долек VI-VII в паравермальной зоне: 1-й: верхняя полулунная долька отходит в проксимальной области главного ствола, тонкая долька отходит в дистальной области; 2-й: верхняя полулунная долька отходит в дистальном участке главного ствола, тонкая долька отходит в проксимальной области; 3-й: верхняя полулунная и тонкая дольки отходят от общего ствола в одном месте.

Ключевые слова: человек, мозжечок, белое вещество, «древо жизни» мозжечка, индивидуальная анатомическая изменчивость.

UDC 611.817.1

Structure and Individual Anatomical Variability of the Lobules VI-VII of the Human Cerebellum

Stepanenko O. Y., Maryenko N. I.

Abstract. Morphological changes of the cerebellar lobules are found in many congenital and acquired diseases of the cerebellum. However, the information towards the normal structure of the cerebellar lobules do not take into account individual anatomical variability peculiarities, sex and age characteristics.

The purpose of the study is to examine the peculiarities of the structure and individual anatomical variability of the lobules VI-VII of the cerebellar hemispheres and their dependence on the structure of the corresponding lobules of the cerebellar vermis.

Materials and methods. Research was conducted in Kharkiv Regional Bureau of Forensic Medicine. The study was carried out on 100 cerebella of people of both sexes (men – 62, women – 38), 20-95 years old, died of causes not related to the central nervous system pathology. The peculiarities of the form and the relative arrangement of the VI-VII cerebellar lobules on serial parasagittal sections were examined.

Results. It was established that the principle of medio-lateral continuity of the structure of the cerebellum segments is retained only in 52% of the investigated objects. In 48% of observations, the superior semilunar lobule was not connected with folium vermis, but pass into two separate folia. The lobule VIIAf may depart from the main trunk of the lobules VI, VIIAt, from the point of separation of their common trunk or from the lobule VIIA of the opposite side. The lobule VIIAf or Crus I may begin with a median sagittal plane or at a distance of 5-10 mm from the median sagittal plane; sometimes this lobule begins in the opposite hemisphere at a distance of -5 mm from the median sagittal plane. The place of beginning of the Crus I depends on width of the cerebellum. The lobules VI-VII of the hemispheres are connected with the corresponding vermal lobules, but do not depend on their shape. Three variants of the placement of the lobules VI-VII in the paravermal region were described: the 1st: Crus I is located in the proximal region of the main trunk; lobule H VIIB is located in the distal region (left hemisphere – 41%, right – 39%); 2nd: Crus I is located in the distal region of the main trunk, lobule H VIIB is located in the proximal region (left – 46%, right – 47%); 3rd: Crus I and lobule H VIIB leave the common trunk in one place (left – 13%, right – 14%).

Conclusion. Described variants of the cerebellar lobules and fractal dimension can be used as criteria for modern diagnosis techniques of various diseases of the CNS. The data can be used as the basis for atlases of serial sections of the cerebellum.

Keywords: human, cerebellum, white matter, arbor vitae cerebelli, individual anatomical variability.

Стаття надійшла 10.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.032
УДК 577.114.4:616.34-002-092.9:665.939.35

Ткаченко А. С., Губина-Вакулик Г. И., Горбач Т. В., Денисенко С. А., Онищенко А. И.

ПЕРОРАЛЬНОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ ПИЩЕВОЙ ДОБАВКИ КАППА-КАРРАГИНАН ВЫЗЫВАЕТ ЭНТЕРИТ

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков
antontkachenko@mail.ru

В эксперименте показано, что месячное употребление крысами каппа-каррагинана per os приводит к морфологическим изменениям в кишечнике, характерным для развития хронического энтерита. Развитие воспаления подтверждается повышением содержания молекул средней массы, гаптоглобина и С-реактивного белка в сыворотке крови животных, употреблявших каррагинан. При анализе протеинограммы обнаружено, что месячное употребление каппа-каррагинана приводит к развитию гипергаммаглобулинемии, что указывает на подключение бактериального компонента.

Ключевые слова: каррагинан, каппа-каррагинан, хроническое воспаление, энтерит.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Результаты, представленные в статье, получены в ходе проведения НИР «Вивчення віддалених наслідків регулярного споживання харчових продуктів, що містять генетично модифіковані організми, в умовах пошкодження епітеліального бар'єру шлунково-кишкового тракту», № государственной регистрации 0110 U000653.

Введение. Каррагинаны представляют собой полисахариды, выделенные из нескольких видов красных водорослей семейства *Rhodophyceae*. Уникальность данных гидроколлоидов заключается в чередующихся остатках галактозы и 3,6-ангидрогалактозы, которые соединены α-1,3 и β-1,4-гликозидными связями. Характерной особенностью молекул каррагинанов является большое количество сульфатных групп [6]. Количество и место размещения остатков серной кислоты определяют тип, форму и функции каррагинанов. Выделяют три основных типа каррагинанов: лямбда, каппа и йота, каждый из которых активно применяется в производстве продуктов мясного, молочного и кондитерского ассортимента для улучшения микротекстуры продукции, в качестве желирующего агента, эмульгатора и загустителя [4]. При этом показано, что пероральный прием каррагинана лабораторными животными приводит к развитию воспаления желудочно-кишечного тракта [1, 5, 7, 8]. В то же время ряд авторов указывают на безопасность употребления каррагинана per os [6, 10]. Подобная путаница может быть обусловлена несовершенством терминологии. Некоторые авторы объединяют низкомолекулярные продукты гидролиза каррагинана – «полигинан» и «деградированный каррагинан», являющиеся безусловно токсичными, и нативный недеградированный пищевой каррагинан, который считается безопасным, под общим термином «каррагинан» [11]. Однако мы уже продемонстрировали способность пищевого лямбда-каррагинана вызывать энтерит у крыс при длительном пероральном употреблении [1, 5]. Следующим этапом стало изучение влияния нативного каппа-каррагинана (Е407а), который используется в нашей стране непосредственно при производстве колбас и другой мясной продукции.

Целью работы было изучение особенностей морфологического состояния тонкого кишечника, белкового спектра сыворотки крови и некоторых маркеров воспаления при продолжительном пероральном употреблении загустителя каппа-каррагинана.

Материалы и методы исследования. Двадцать белых половозрелых крыс-самок популяции WAG были использованы при проведении эксперимента. Животные находились в стандартных условиях вивария. Крысы были в случайном порядке разделены на две группы: основную и контрольную. Каждая группа состояла из 10 животных. Животные основной группы, которые находились на стандартном рационе питания, получали 1% раствор пищевой добавки Е407а в питьевой воде в течение месяца. Представители контрольной группы получали питьевую воду без каппа-каррагинана на фоне стандартного рациона питания.

Эксперимент проводили в соответствии с «Общими этическими принципами проведения экспериментов на животных», принятыми Первым Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, Украина, 2001), VIII Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от

22.09.2010 г. по охране животных, используемых в научных целях, и положениями Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986). Этические аспекты исследования не вызывали нареканий со стороны комиссии по биоэтике ХНМУ.

Животных выводили из эксперимента путем декапитации под легким тиопенталовым наркозом (внутрибрюшинно 50 мг/кг веса). Непосредственно после проведения эксперимента производился забор крови для проведения биохимического исследования, и забирались фрагменты тонкого кишечника, которые подвергались перфузии физиологическим раствором. После фиксации в формалине и изготовления парафиновых срезов препараты тонкого кишечника окрашивались гематоксилин-эозином, галлоцианин-хромовыми квасцами по Ейнарсону, пикрофуксином по ван Гизон, ставилась ШИК-реакция [2]. Микроскопия препаратов тонкого кишечника осуществлялась на микроскопе «Axiostar plus» (Zeiss, ФРГ).

Для биохимического исследования использовали сыворотку крови. Белковый спектр сыворотки крови изучали турбидиметричним методом с помощью набора реактивов фирмы «Филисит-Диагностика» (Украина). Концентрацию молекул средней массы (МСМ) в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим скрининг-методом (Габриэлян Н. И. и др.). Сывороточные уровни С-реактивного белка и гаптоглобина определяли спектрофотометрически с помощью наборов фирмы «Филисит-Диагностика» (Украина) на биохимическом анализаторе «Stat Fax 303+».

Полученные данные статистически обрабатывались с помощью программы GraphPad Prism 5 с определением коэффициента Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение. В ходе проведенного исследования нами было обнаружено достоверное повышение содержания таких маркеров воспаления как МСМ, гаптоглобин и С-реактивный белок в сыворотке крови животных основной группы. При этом содержание МСМ в сыворотке крови увеличивается в 5,7 раз по сравнению с контролем, гаптоглобина – в 1,9 раз, а С-реактивного белка – в 4,7 раза (**табл. 1**). Подобные изменения сывороточных концентраций биомаркеров воспаления указывают на наличие воспалительного процесса в организме. Принимая во внимание высокую молекулярную массу каппа-каррагинана, его стойкость к действию гидролитических ферментов и введение его в организм per os [7, 8], мы предположили, что воспалительный процесс локализован в пределах пищеварительного тракта.

Таблица 1 – Содержание маркеров воспаления в сыворотке крови животных, употреблявших каппа-каррагинан

Параметр, единица измерения	Опытная группа (n=10)	Контрольная группа (n=10)
Молекулы средней массы (у.е.)	0,281 ± 0,015**	0,049 ± 0,002
С-реактивный белок (г/л)	10,55 ± 0,95**	2,25 ± 0,17
Гаптоглобин (г/л)	1,78 ± 0,08*	0,93 ± 0,05

Примечания: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой.

Гистологически обнаружено, что слизистая оболочка тонкой кишки существенно повреждена. Местами ворсинки абсолютно разрушены, в слизистой остались только железы. В других участках ворсинки деэпителизированы, встречаются некротизированные ворсинки. Обращает внимание наличие большого количества бокаловидных клеток с большим содержанием муцина в эпителиальном покрове кишечных желез. Собственная пластинка слизистой расширена, содержит увеличенное количество макрофагов и лимфоцитов (**рис.**).

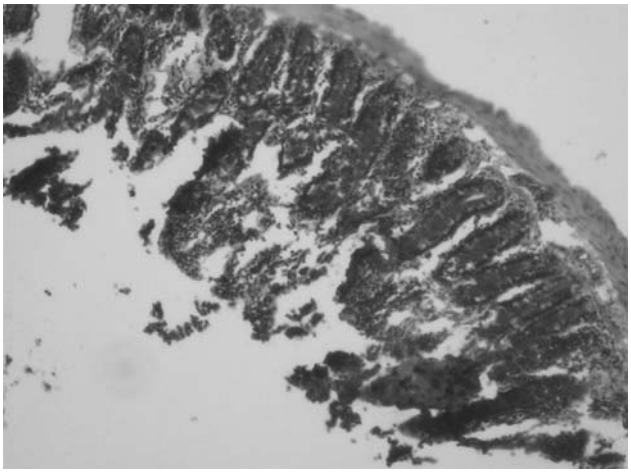


Рис. Стенка тонкого кишечника животного основной группы. Ворсины лишены эпителия, многие разрушены; собственная пластинка слизистой густо инфильтрирована лимфоцитами и макрофагами. ШИК-реакция. Ув. х100

Данные морфологического исследования указывают на повреждение эпителиального барьера и, как следствие, повышенную проницаемость стенки кишечника, что может способствовать вовлечению микрофлоры в патологический процесс. Такой механизм развития каррагинан-индуцированного воспаления кишечника мы предлагали для лямбда-каррагинана [3].

Таблица 2 – Белковый спектр сыворотки крови животных, употреблявших каппа-каррагинан (%)

Группа животных	Альбумины	α_1-глобулины	α_2-глобулины	β-глобулины	γ-глобулины
Контрольная группа (n=10)	49,74 ± 2,11	3,84 ±0,22	8,75 ±0,62	11,45 ±1,03	26,22 ±1,34
Основная группа (n=10)	46,23 ± 3,15 p > 0,05	3,17 ±0,22 p < 0,05	5,36 ±0,33 p < 0,02	14,09 ±0,92 p < 0,01	31,15 ±1,85 p < 0,001

Развитие воспалительного процесса в слизистой тонкого кишечника возможно и другими путями, а именно, если в “агрессивной” среде желудка все-таки происходит отщепление небольших фрагментов каррагинана, которые в роли гаптена формируют антиген. К тому же показано, что некоторые фрагменты каррагинана выступают в роли эпитопа [9]. В пользу такого варианта развития событий свидетельствует то, что энтерит характеризуется наличием макрофагально-лимфоцитарного инфильтрата в собственной пластинке слизистой, а не инфильтрата полиморфноядерно-микробного происхождения.

Результаты протеинограммы животных основной группы демонстрируют достоверное наличие гипергаммаглобулинемии на фоне снижения α_1-, α_2- и β-глобулинов, что явно указывает на наличие иммунного ответа на попадание в стенку кишечника микробного антигена или каррагинанового эпитопа (**табл. 2**). Схожие изменения со стороны белкового спектра сыворотке крови наблюдались и при месячном употреблении лямбда-каррагинана [3].

Полученные результаты обосновывают актуальность дальнейшего вопроса изучения безопасности каппа-каррагинанов и разработку норм содержания добавки Е407а в продуктах питания.

Выводы

Употребления каппа-каррагинана в течение одного месяца приводит к развитию энтерита, подтвержденного морфологически и биохимически.

Изменения в протеинограмме, а именно развитие гипергаммаглобулинемии, указывают на вероятное подключение бактериального компонента у животных с каппа-каррагинан-индуцированным энтеритом.

Перспективы дальнейших исследований. Полученные данные обосновывают перспективу изучения влияния других типов нативного каррагинана на здоровье при пероральном употреблении, а также особенностей патогенеза каррагинан-индуцированного воспаления.

References

1. Gubina-Vakulik GI, Tkachenko AS, Orlova MA. Morphological condition of the small intestine after prolonged intake of food additive carrageenan. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine.* 2014; 3 (109): 252–6. [Russian].
2. Lilli P. *Pathohistological technique and practical histochemistry*. Moscow: Myr, 1969. 648 s. [Russian].
3. Tkachenko AS, Gorbach TV, Ponomarenko OM. Features of blood serum protein and cytokine spectra in rats with chronic carrageenan-induced gastronterocolitis. *Relevant Questions of Pharmaceutical and Medical Science and Practice*. 2014; 1 (14): 73-5. [Russian].
4. Bhattacharyya S, Xue L, Devkota S, Chang E, Morris S, Tobacman JK. Carrageenan-induced colonic inflammation is reduced in Bcl10 null mice and increased in IL-10-deficient mice. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 397642. PMID: 23766559. PMCID: PMC3677668. doi: 10.1155/2013/397642.
5. Gubina-Vakyulyk GI, Tkachenko AS, Gorbach TV, Tkachenko MO. Damage and regeneration of small intestinal enterocytes under the influence of carrageenan induces chronic enteritis. *Comparative Clinical Pathology*. 2015; 24 (6): 1473-7. DOI: 10.1007/s00580-015-2102-3.
6. McKim JM Jr, Baas H, Rice GP, Willoughby JA Sr, Weiner ML, Blakemore W. Effects of carrageenan on cell permeability, cytotoxicity, and cytokine gene expression in human intestinal and hepatic cell lines. *Food Chem Toxicol*. 2016 Oct; 96: 1-10. PMID: 27424122. doi: 10.1016/j.fct.2016.07.006.
7. Necas J. Bartosikova L. Carrageenan: a review. *Veterinarni Medicina*. 2013; 58 (4): 187-205.
8. Tobacman JK. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. *Environmental Health Perspectives*. 2001; 109 (10): 983–94.
9. Tobacman JK. The common food additive carrageenan and the alpha-gal epitope. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Dec; 136 (6): 1708-9. doi: 10.1016/j.jaci.2015.08.048.
10. Weiner ML. Food additive carrageenan: Part II: a critical review of carra- geenan in vivo safety studies. *Crit Rev Toxicol*. 2014; 44: 244-69.
11. Weiner ML, McKim JM, Blakemore WR. Addendum to Weiner, M.L. Parameters and pitfalls to consider in the conduct of food additive research, carrageenan as a case study. *Food Chemical Toxicology*. 2017 Sep; 107 (Pt A): 208-14. PMID: 28651808. doi: 10.1016/j.fct.2017.06.022.

УДК 577.114.4:616.34-002-092.9:665.939.35

ПЕРОРАЛЬНЕ ВЖИВАННЯ ХАРЧОВОЇ ДОБАВКИ КАППА-КАРАГЕНАН ВИКЛИКАЄ ЕНТЕРИТ

Ткаченко А. С., Губіна-Вакулик Г. І., Горбач Т. В., Денисенко С. А., Оніщенко А. І.

Резюме. У експерименті показано, що місячне вживання щурами каппа-карагенана per os призводить до морфологічних змін у кишечнику, характерних для розвитку хронічного ентериту. Розвиток запалення підтверджується підвищенням вмісту молекул середньої маси, гаптоглобіну і С-реактивного білка в сироватці крові тварин, які вживали карагенан. При аналізі протеїнограми виявлено, що місячне вживання каппа-карагенана призводить до розвитку гіпергаммаглобулінемії, що вказує на підключення бактеріального компонента.

Ключові слова: карагенан, каппа-карагенан, хронічне запалення, ентерит.

UDC 577.114.4:616.34-002-092.9:665.939.35

Oral Intake of Kappa-Carrageenan Food Additive Causes Enteritis

Tkachenko A., Gubina-Vakyulyk G., Gorbach T., Denysenko S., Onishchenko A.

Abstract. Carrageenans are polysaccharides isolated from several species of red algae of the *Rhodophyceae* family. Such hydrocolloids are formed by repeated residues of galactose and 3,6-anhydrogalactose. Carrageenan molecules are highly sulfated. The number and location of sulfate groups determine the type, form and functions of carrageenans. There are three main types of carrageenans: lambda, kappa and iota. All of them are actively used in the production of meat, dairy and confectionery products as gelling agents, emulsifiers, and thickeners. It has been shown *in vivo* that oral intake of carrageenan leads to the intestinal inflammation development. At the same time, opponents point out that carrageenan is safe. Our previous research demonstrated the ability of orally consumed lambda-carrageenan to induce enteritis in rats. The next stage is to study the impact of high-molecular-weight kappa-carrageenan (E407a), which is used in our country directly in the production of sausages and other meat products, on the body.

The aim of the research was to study the features of the morphological state of small intestine, blood serum protein spectrum and some markers of inflammation in rats which were orally provided with a thickener kappa-carrageenan.

Materials and methods. Twenty female white WAG rats were used in the experiment. They were randomly divided into two groups. Animals of the main group received 1% kappa-carrageenan solution daily orally for one month. Rats from the control group were provided with drinking water instead of carrageenan.

Paraffin sections of small intestine were stained with hematoxylin-eosin, Einarsson's gallocyanin-chrome alum, and van Gieson's picrofuchsin. PAS-reaction was performed. Levels of middle-weight molecules, c-reactive protein and haptoglobin in blood serum of animals were measured spectrophotometrically. Blood serum protein spectrum was determined turbidimetrically. The data obtained in the research were statistically processed using the Graph Pad Prism 5 application.

Results and discussion. A significant increase in the content of such markers of inflammation as middle-weight molecules, haptoglobin and C-reactive protein in the blood serum of the animals of the main group was found. The content of middle-weight molecules in serum was elevated 5.7 times in comparison with the control group. Haptoglobin levels were 1.9 times elevated, whereas C-reactive protein concentrations were 4.7 times higher. Such changes in serum concentrations of inflammation biomarkers indicate the development of the inflammatory process. The development of inflammation was proven morphologically. Analysis of blood serum protein spectrum revealed hypergammaglobulinemia, which might indicate the involvement of gut microflora in the inflammatory process.

Conclusions. Kappa-carrageenan intake for one month leads to the development of enteritis, confirmed morphologically and biochemically.

Changes in blood serum protein spectrum, namely the development of hypergammaglobulinemia, indicate the probable addition of the bacterial component to kappa-carrageenan-induced enteritis.

Keywords: carrageenan, kappa-carrageenan, chronic inflammation, enteritis.

Стаття надійшла 12.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.036
УДК 616.12–008.331.1+616.379–008.64:616.127–007.61–092–07:575.174.015.3

Біловол О. М., Боброннікова Л. Р., Аль-Травнех О. В.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ КОМОРБІДНОЇ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНЕТИЧНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ АНГІОТЕНЗИН-ПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ

Харківський національний медичний університет

elen.al.trawneh@gmail.com

Мета роботи – оцінити ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії з використанням в схемі лікування лізиноприлу і карведилолу у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з огляду на варіант поліморфного маркера 2350 A/G гена ангіотензин-перетворюючого ферменту.

Обстежено 58 пацієнтів з артеріальною гіпертензією 2 ступеня, II стадії і цукровим діабетом 2 типу. Перша група пацієнтів склала 13 пацієнтів з генотипом A/A поліморфного маркера 2350 A/G гена ангіотензин-перетворюючого ферменту і 45 пацієнтів з генотипами A/G та G/G.

Антигіпертензивну терапію проводили комбінацією препаратів лізиноприлу і карведилолу. До і після лікування оцінювали показники артеріального тиску, стан вуглеводного та ліпідного обмінів, структурно-функціональні зміни міокарда.

Після лікування в обох групах спостерігалося достовірне зниження артеріального тиску ($p < 0,001$). Встановлено статистично значуще зменшення показників гіпертерофії міокарду ($p < 0,05$). Встановлено достовірне зниження рівнів глюкози крові натще, індексу інсулінорезистентності HOMA-IR і проявів атерогенної дисліпідемії як у пацієнтів з генотипом A/A, так з генотипами A/G і G/G ($p < 0,05$).

В результаті проведених досліджень було встановлено, що антигіпертензивна терапія з включенням лізиноприлу і карведилолу була ефективною, незалежно від варіанту поліморфного маркера 2350 A/G гена ангеотензін-перетворюючого ферменту у пацієнтів з поєднаним перебігом артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, антигіпертензивна терапія, генетичний поліморфізм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики і лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу» .

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з основних проблем сучасної клінічної медицини. Вона є основним чинником пов'язаним з розвитком церебральних ускладнень, ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності та хронічної ниркової недостатності [3]. Ускладнює перебіг і прогноз пацієнтів з АГ наявність супутнього ЦД 2 типу, що сприяє більш ранньому розвитку і прогресуванню макросудинних і мікросудинних ускладнень [4].

За даними дослідників, АГ розглядається як мультифакторіальне захворювання, провідне місце в патогенезі якого належить активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). За даними цілого ряду досліджень РААС підрозділяється на циркулюючу і локальну [11]. Безпосередньо локальна РААС бере участь у формуванні характерного для ЦД синдрому гіпоренінемічного гіпоальдостеронізму, при якому низька концентрація

реніну і альдостерону в плазмі крові поєднується з високою концентрацією циркулюючого ангіотензину II (АТ II) [6]. До розвитку гіпоренінемії веде висока активність локального ниркового АТ II, концентрація якого в 1000 разів перевищує концентрацію циркулюючого. Крім нирок настільки висока активність локальної РААС виявлена при ЦД у серці і ендотелії судин. Надмірне утворення АТ II в нирках веде до внутрішньоклубочкової гіпертензії, потім до склерозу і фіброзу ниркової тканини, у серці – до ремоделювання міокарду, в судинах сприяє розвитку атеросклерозу [12]. Дослідження останніх років показали, що гіперактивність РААС грає важливу роль в розвитку інсулінорезистентності (ІР), що в свою чергу може привести і до ЦД 2 типу [9]. Про це, свідчить той факт, що інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту веде до зниження ІР і може супроводжуватися розвитком гіпоглікемічних станів [2]. За допомогою сучасних молекулярно-біологічних технологій було встановлено, що пострецепторні сигнальні системи АТ II і інсуліну тісно пов'язані. АТ II блокує один з ключових ферментів інсуліну, який бере участь в транспорті глюкози в клітини, синтезі NO, і в той же час активує інші ферменти, відповідальні за мітогенні і проліферативні процеси в судинній стінці [10]. Компоненти локальної РААС виявлені як в екзокринних протоках, так і в b-клітинах острівців підшлункової залози. Це дозволило пояснити блокуючу дію АТ II на секрецію інсуліну і посилення ІР периферійних тканин при його надмірній секреції [2,12].

Спадкові фактори ризику є найбільш значущими серед предикторів АГ, визначаючи розвиток, перебіг і прогноз захворювання [4]. У ряді досліджень встановлено, що поліморфізм генів здійснює більший вплив на перебіг і ускладнення АГ, ніж на її розвиток [1]. Вивченню генетичного поліморфізму ключових компонентів РААС присвячено значну кількість досліджень [1,5,6]. Останнім часом у літературі розглядається вплив поліморфного маркера 2350 A/G гена ангіотензин - перетворюючого ферменту (ACE) на перебіг АГ, але наявні дані суперечливі [7,8,13].

Враховуючи вищенаведене, цікавим є вивчення впливу поліморфного маркера 2350 A/G гена ACE на ефективність антигіпертензивної терапії у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу.

Мета дослідження – оцінити ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії з використанням в схемі лікування лізиноприлу і карведилолу у пацієнтів з АГ в поєднанні з ЦД 2 типу враховуючи варіант поліморфного маркера 2350 A/G гена ACE.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 58 пацієнтів з АГ II стадії, 2-го ступеня та субкомпенсованим ЦД 2 типу (47 чоловіків і 48 жінок). Середній вік пацієнтів склав 52,4 ± 5,4 року. Розподіл пацієнтів на групи відбувався з урахуванням генотипу поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE. Перша група (n = 13) пацієнти з генотипом A/A поліморфного маркера 2350 A/G гена ACE; Друга група (n = 45) з генотипами A/G і G/G поліморфного маркера A/G гена ACE.

Всі обстежені підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були важкі соматичні захворювання: ниркова, печінкова, серцева, дихальна недостатність, вказівки в анамнезі на наявність інсульту, інфаркту, онкологічних захворювань, некомпенсований плин ЦД 2 типу за критеріями ВОЗ, пацієнти з раніше діагностованими макросудинними ускладненями ЦД 2 типу, порушеннями функції щитоподібної залози, первинна сімейна гіперхолестеринемія, симптоматичні АГ, вагітність.

Діагностику АГ проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства з АГ і Європейського товариства кардіологів (ESH / ESC, 2013), а також Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ (2013). Діагноз ЦД 2 типу встановлювали згідно загальних рекомендацій Європейської Асоціації з вивчення СД (EASD, 2013).

Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в цільній крові проводили з використанням тест-системи фірми «Реагент» (Україна). Індекс інсулінорезистентності (HOMA-IR) розраховували за формулою: HOMA-IR = інсулін, (інсулін натще (мкЕД / мл) х глюкоза натще (ммоль / л) / 22,5. При індексі HOMA-IR > 2.77 пацієнтів вважали інсулінорезистентними. Концентрацію глюкози в сироватці крові натще (ГКН) визначали глюкозооксідантним методом. Концентрацію інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів DRG (США).

Дослідження ліпідного обміну: вміст загального холестерину (ЗХ) в сироватці крові, ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ) визначали ензиматичними колориметричним методом з використанням наборів «Human» (Німеччина). Вміст холестерину в складі ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) визначали за формулою Friedewald W.T.: ХСЛПНЩ (ммоль / л) = = ЗХС – (ХСЛПВЩ + ТГ / 2,22). Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою: КА = = (ЗХС – ХСЛПВЩ) / ХСЛПВЩ.

Геномна ДНК виділялася з лейкоцитів периферійної крові методом фенолхлороформної екстракції з наступною ампліфікацією в 25 мкл реакційної суміші при проведенні полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). На наступному етапі продукти ампліфікації розщеплювалися рестриктазою BstFN1

(«СібЕнзім», Новосибірськ). Продукти гідролізу після ампліфікації розділяли в поліакриламідному і агарозному гелях, отриманий матеріал візуалізували під ультрафіолетом.

Структурно-функціональні параметри серця визначали методом ехокардіографії з використанням діагностичної системи «Phillips IU» (США) датчиком з частотою 2,25–3 мГц в М і В режимах відповідно до рекомендацій Американського товариства ехокардіографії (2015). Визначали розмір правого передсердя (ПП), лівого передсердя (ЛП), діаметр лівого передсердя (ЛП-Д), діаметр аорти (Ао-Д), товщину міжшлуночкової перетинки у систолу (ТМШПс) та діастолу (ТМШПд), товшину задньої стінки лівого шлуночка у систолу (ТЗСЛШс) та діастолу (ТЗСЛШд), кінцевий систолічний діаметр (КСД), кінцевий діастолічний діаметр (КДД), фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). Аналіз діастолічної функції ЛШ проводився під час реєстрації трансмітрального діастолічного потоку, діастолічна функція правого шлуночка – при реєстрації транстрікуспідального діастолічного потоку в імпульсно-хвильовому допплеровському режимі. Також визначали середній тиск у легеневій артерії за Kitabatake (ТЛА), максимальну швидкість пізнього наповнення ЛШ при тканинному режимі (А), максимальну швидкість пізнього наповнення ЛШ при тканинному режимі (а), максимальну швидкість раннього передсердного наповнення (Е), максимальну швидкість раннього наповнення ЛШ при тканинному режимі (е), співвідношення швидкостей раннього і пізнього наповнення (Е/А), співвідношення максимальних швидкостей раннього та пізнього наповнення ЛШ при тканинному режимі (е/а), час сповільнення швидкості раннього діастолічного потоку (DT), час ізоволюмічного розслаблення (IVRT), швидкість циркуляторного вкорочення волокон міокарда (V_{CF}), ступінь передньо-заднього вкорочення волокон міокарда (ΔS). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Devereux R. B. (1986), індекс ММЛШ (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла.

Всі пацієнти отримували антигіпертензивну терапію комбінацією препаратів лізиноприлу і карведилолу. Добова доза препаратів була підібрана індивідуально, враховуючи відповідь пацієна на лікування. (Початкова доза карведилолу склала 12,5 мг на добу, лізиноприлу-10 мг на добу, максимальна доза карведилолу склала 50 мг на добу, лізиноприлу 20 мг на добу).Також, всім хворим призначалися розувастатин у дозі 10 мг на добу та ацетилсаліцилова кислота у дозі 75 мг на добу.

Пацієнти із супутнім ЦД 2 типу отримували цукрознижувальну терапію з використанням комбінації препаратів метформіну і гліклазиду.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено з використанням пакету програм Statistica 8,0.

Результати дослідження та їх обговорення. У групі з несприятливими генотипами поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE спостерігалися достовірно вищі показники систолічного артеріального тиску (САТ) та діастолічного артеріального тиску (ДАТ) у порівнянні з цими показниками у групі хворих з генотипом А/А ($p < 0,05$).

У обох досліджених групах хворих спостерігалося достовірне зниження АТ у результаті проведеної терапії ($p < 0,001$). Слід зазначити, що додаткового застосування амлодіпіну потребувало 2 пацієнти (15,38%) з першої групи та 6 (13,63%) – з другої групи пацієнтів ($p < 0,05$) (**табл. 1**).

Показники ІМТ у групі з несприятливими генотипами були достовірно вищими ніж у групі порівняння ($p<0,05$), що вказує на можливу асоціацію несприятливих поліморфізмів гену ACE з підвищенням маси тіла.

У всіх досліджених групах пацієнтів під впливом проведеної медикаментозної терапії та дієтотерапії відбулося достовірне ($p < 0,05$) зниження ІМТ. При цьому не було достовірних відмінностей між групами хворих.

Результати ЕХО КГ до лікування показали, що пацієнти з несприятливими генотипами, мають достовірно більші показники ІММЛШ ніж у групі

Таблиця 1 – Показники АТ та ІМТ пацієнтів з різними варіантами поліморфного маркера 2350 A/G генотипу ACE

Показники	АГ+ЦД 2 тип (А/А генотип) n=13		АГ+ЦД 2 тип (A/G+G/G генотип) n=44	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
САТ, мм рт. ст.	167,56 ± 0,44	136,68 ± 0,52*	174,46 ± 0,62	137,21 ± 0,34*
ДАТ, мм рт. ст.	97,24 ± 0,28	85,62 ± 0,56 *	102,16 ± 0,62	86,43 ± 0,62*
ІМТ, кг/м^2	27,84 ± 0,45	25,57 ± 0,63*	34,14 ± 0,24	32,74 ± 0,29*

Примітки: * – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипом А/А; ** – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипами A/G та G/G.

порівняння (p < 0,05), це підтверджує зв'язок A/G та G/G генотипів поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE з прогресуванням ГЛШ (**табл. 2**) [1].

Розглядаючи зміни структурно-функціональніх параметрів серця, у обох групах після лікування, треба відзначити, що показники фракції викиду (ФВ) мали тенденцію до збільшення в групі з A/A генотипом, та достовірне збільшення у пацієнтів з несприятливими генотипами (p < 0,05), що можна пояснити тим, що у пацієнтів другої групи до лікування були більш виражені зміни ФВ які завдяки проведеному лікуванню вдалося поліпшити до показників ФВ групи з A/A генотипом. Достовірно збільшилися ступінь і швидкість передньо-заднього вкорочення волокон міокарда, що говорить про покращення скоротливої функції серця, у процесі лікування (p < 0,05). В обох групах після лікування відзначалися достовірні зміни у показниках КДО та КСО (p<0,05). Але треба зазначити, що достовірної різниці у змінах ІММЛШ в обох групах пацієнтів не відбулося, що можна зв'язати з недостатнім часом спостереження за пацієнтами у рамках дослідження.

Серед показників діастолічної функції спостерігалося достовірне збільшення швидкостей раннього наповнення ЛШ, зниження швидкостей пізнього наповнення ЛШ (p < 0,05). Зазначене достовірне зниження інтегрального показника діастолічної функції E/e (p < 0,05), що можна розглядати, як підтвердження зменшення вираженості діастолічної дисфункції.

Таблиця 2 – Ехокардіографічні показники пацієнтів в залежності від генотипу поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE

№	Показники	АГ+ЦД 2 тип (A/A генотип) n=13		АГ+ЦД 2 тип (A/G+G/G генотип) n=44	
		1		2	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
1	ПП, мл	38,72 ± 0,61	33,52 ± 0,44*	38,048 ± 0,67	32,633 ± 0,56*
2	ЛП, мл	50,42 ± 0,55	41,77 ± 0,64*	54,38 ± 0,76	42,22 ± 0,82*
3	ЛП-Д, мм	39,67 ± 0,76	38,32 ± 0,64*	38,45 ± 0,82	37,42 ± 0,77*
4	Ао-Д, мм	32,07 ± 0,17	31,45 ± 0,16*	32,75 ± 0,19	31,42 ± 0,18*
5	ТМШПд, см	1,17 ± 0,02	1,12 ± 0,02*	1,24 ± 0,03	1,16 ± 0,02*
6	ТМШПс, см	1,45 ± 0,02	1,38 ± 0,02*	1,41 ± 0,03	1,32 ± 0,02*
7	ТЗСЛШд, см	1,16 ± 0,02	1,14 ± 0,02*	1,219 ± 0,02	1,19 ± 0,03*
8	ТЗСЛШс, см	1,56 ± 0,04	1,48 ± 0,05*	1,67 ± 0,07	1,56 ± 0,06*
9	КДД, см	5,04 ± 0,05	4,92 ± 0,05	5,18 ± 0,08	5,07 ± 0,07
10	КСД, см	3,23 ± 0,04	3,07 ± 0,04*	3,34 ± 0,06	3,22 ± 0,06*
11	ФВ, %	63,03 ± 0,44	65,08 ± 0,37	60,65 ± 0,55	64,15 ± 0,47*
12	∆S, %	34,26 ± 0,34	38,18 ± 0,29*	34,028 ± 0,37	38,71 ± 0,35*
13	V_{CF}, %/с	1,12 ± 0,01	1,15 ± 0,01*	0,99 ± 0,02	1,13 ± 0,02*
14	ІММЛШ, г/м^2	136,04 ± 4,14	137,04 ± 4,23	147,16 ± 6,62	149,14 ± 7,74
15	ВТС, у.о.	0,47 ± 0,01	0,45 ± 0,01*	0,48 ± 0,01	0,45 ± 0,01*
16	ТЛА, мм рт. ст.	15,24 ± 0,63	14,85 ± 0,56*	15,84 ± 0,54	14,67 ± 0,74*
17	е тк, см/с	10,77 ± 0,42	12,85 ± 0,57*	10,98 ± 0,43	12,83± 0,48*
18	а тк, см/с	12,87 ± 0,63	11,47 ± 0,56*	12,39 ± 0,82	11,06 ± 0,73*
19	е/а тк	0,95 ± 0,06	1,25 ± 0,073*	1,03 ± 0,08	1,34 ± 0,13*
20	Е, см/с	66,67 ± 1,82	70,31 ± 1,77*	66,82 ± 1,01	71,84 ± 1,09*
21	А, см/с	72,14 ± 1,53	67,53 ± 1,35*	64,31 ± 1,26	59,66 ± 1,08*
22	Е/А	0,95 ± 0,02	1,05 ± 0,03*	1,04 ± 0,01	1,26 ± 0,01*
23	DT, с	0,15 ± 0,09	0,13 ± 0,09*	0,15 ± 0,08	0,13 ± 0,08*
24	IVRT, с	0,15 ± 0,03	0,09 ± 0,09*	0,19 ± 0,05	0,09 ± 0,09*
25	Е/е	6,64 ± 0,35	5,64 ± 0,32*	6,26 ± 0,19	5,85 ± 0,16*

Примітки: * – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипом A/A; ** – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипами A/G та G/G.

Таблиця 3 – Біохімічні показники пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу в залежності від генотипу поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE

Показники	АГ+СД 2 типа (A/A генотип) n=13		АГ+СД 2 типа (A/G+G/G генотип) n=44	
	1		2	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Загальний холестерин, ммоль/л	6,32 ± 0,06	5,85 ± 0,07*	6,87 ± 0,09	5,75 ± 0,09*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,14 ± 0,08	4,797 ± 0,07*	5,001 ± 0,11	4,58 ± 0,10*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,02 ± 0,01	1,21 ± 0,02*	0,98 ± 0,01	1,23 ± 0,02*
Тригліцериди, ммоль/л	2,26 ± 0,06	1,82 ± 0,06*	2,01 ± 0,06	1,75 ± 0,05*
ГКН, ммоль/л	7,02 ± 0,03	6,23 ± 0,03*	7,3 ± 0,02	6,12 ± 0,02*
HbA1c, %	7,08 ± 0,03	6,56 ± 0,03*	6,88 ± 0,02	6,37 ± 0,02*
Інсулін, мкОд/мл	22,14 ± 0,46	19,01 ± 0,55*	25,76 ± 0,74	21,32 ± 0,54*
HOMA-IR	7,20 ± 0,17	5,42 ± 0,12*	8,02 ± 0,18	5,97 ± 0,15*

Примітки: * – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипом A/A; ** – статистично значущі відмінності між показниками пацієнтів до і після лікування пацієнтів з генотипами A/G та G/G.

Після лікування, у пацієнтів в обох групах відмічалося достовірне зменшення об'ємів передсердь та діаметру аорти ($p < 0,05$).

Таким чином можна сказати, що достовірних відмінностей у ефективності вибраної схеми лікування на показники серцевої гемодинаміки, між групами не було встановлено.

Під час визначення особливостей біохімічних порушень у обстежених пацієнтів які мали генотипи A/G та G/G поліморфного маркеру 2350 A/G гену ACE відмічалися достовірно більші показники рівнів ЗХС, ХС ЛПНЩ, інсуліну, індексу HOMA-IR та HbA1c ніж у групі з A/A генотипом ($p < 0,05$) (**табл. 3**).

Після контролю проведеного лікування було визначено, що відбулися позитивні зміни показників вуглеводного та ліпідного обмінів, так в обох групах пацієнтів відмічено достовірне зниження рівнів загального ХС, тригліцеридів та ХС ЛПНЩ при статистично значущому зростанні рівню ЛПВЩ ($p < 0,05$).

Зміни показників вуглеводного профілю після лікування встановила достовірне зниження рівнів ГКН у пацієнтів як з генотипом A/A так із генотипами A/G та G/G ($p < 0,05$). Також в обох групах знизилися рівні HbA1c, інсуліну та HOMA-IR, що свідчило про досягнення контролю над рівнем цукру сироватки крові та зменшення проявів інсулінорезистентності.

Висновки. Встановлено, що комбінована терапія з використанням лізиноприлу та карведилолу в схемі лікування пацієнтів з різними генотипами поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE, була доцільною та ефективною у всіх групах пацієнтів, як з генотипом A/A так і з генотипами A/G і G/G. Проведене лікування сприяло ефективному зниженню АТ, зменшенню ГЛШ та проявів діастолічної дисфункції, при цьому не було відмічено негативного впливу на показники вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з коморбідним плином АГ та ЦД 2 типу. Доказано, що поліморфний маркер 2350 A/G гену AEC впливає на плин коморбідних АГ та ЦД 2 типу. Треба відзначити, що генотипи A/G та G/G поліморфного маркера 2350 A/G гену ACE у хворих з АГ та ЦД 2 типу, характеризувалися як несприятливі бо асоціювалися з більш високими рівнями АТ, більш вираженими проявами ГЛШ та глюкометаболічними порушеннями у порівнянні з пацієнтами з A/A генотипом.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення ефективності включення у схему лікування АГ у поєднанні з ЦД 2 типу різної комбінації антигіпертензивних засобів з урахуванням можливих несприятливих перехресних поліморфізмів генів які асоціюються з активністю РААС та генів, що пов'язані з розвитком та прогресуванням інсулінорезистентності.

References

1. Bella JN, Goring HH. Genetic epidemiology of left ventricular hypertrophy. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2012; 2: 267–78.
2. Ebrahim S, Taylor F, Brindle P. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ*. 2014; 348: 280. doi:http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g280.

3. Gillespie CD, Hurvitz KA. Prevalence of hypertension and controlled hypertension-United States, 2007-2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2013; 62: 144–8.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AN, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: a patient-centered approach update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38 (1): 140–9. doi:10.2337/dc14-2441.
5. Marques G, Krieger JE, Casarini DE. Angiotensin-converting enzyme: a possible genetic marker of hypertension. *Hypertension*. 2002; 20 (suppl 4): 263.
6. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physil*. 2007; 292 (1): 82–97. doi: 10.1152/ajpcell.00287.2006
7. Niu WQ, Qi Y, Gao PJ. Review: association between angiotensin converting enzyme G2350A polymorphism and hypertension risk a meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2011; 12: 8-14. DOI: https://doi.org/10.1177/1470320310375859.
8. Pan M, Zhu J-H, Liu Z-H, Jiang W-P, Cui Z-C, Yu X-H, Li H-M, Yang X-J. Angiotensin-converting enzymegene 2350 G/A polymorphism is associated with left ventricular hypertrophy but not essential hypertension. *Hypertension Research*. 2007; 30: 31–7. doi:10.1291/hypres.30.3.
9. Sahn DY, Gur M, Elbansan Z, Kalkan GY, Ozdogru I, Kivrak A, Gozubuyuk G, Kuloğlu O, Sümbül Z, Çayli M. Myocardial performance index and aortic dispensability in patients with different left ventricular geometry in newly diagnosed essential hypertension. *Blood Press*. 2013; 22: 329–35. http://dx.doi.org/10.3109/08037051.2013.778006.
10. Santulli G, Trimarco B, Iaccarino G. G-protein-coupled receptor kinase 2 and hypertension: molecular insights and pathophysiological mechanisms. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2013; 20: 5–12. doi: 10.1007/s40292-013-0001-8.
11. Saeed M, Siddiqui S, Khan A, Zahid A, Hasan S. Philippe M. Association of angiotensin converting enzyme gene polymorphisms with left ventricular hypertrophy. *Neuroendocrinol Lett*. 2005; 26 (4): 393–6.
12. Uehara Y, Miura S-I, Yahiro E, Saku K. Non - ACE pathway-induced angiotensin II production. *Curr Pharm*. 2013; 19: 3054–9. doi: 10.2174/1381612811319170012.
13. Zhong-Bao R, Jian-Min L, Li Z. Relationship of ACE 2350 G/A and chymase genetic polymorphisms with left ventricular hypertrophy in Chinese essential hypertension patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2016; 9 (1): 237–43.

УДК 616.12–008.331.1+616.379–008.64:616.127–007.61–092–07:575.174.015.3

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ КОМОРБИДНОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Беловол А. Н., Бобронникова Л. Р., Аль-Травнех Е. В.

Резюме. Цель работы – оценить эффективность комбинированной антигипертензивной терапии с применением в схеме лечения лизиноприла и карведилола у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа учитывая вариант полиморфного маркера 2350 A/G гена ангиотензин-превращающего фермента.

Обследовано 58 пациентов с артериальной гипертензией 2 степени, II стадии и сахарным диабетом 2 типа. Первая группа пациентов составила 13 пациентов с генотипом A/A полиморфного маркера 2350 A/G гена ангиотензин-превращающего фермента и 45 пациентов с генотипами A/G и G/G.

Антигипертензивную терапию проводили комбинацией препаратов лизиноприла и карведилола. До и после лечения оценивали показатели артериального давления, состояние углеводного и липидного обменов, структурно-функциональные изменения миокарда.

После лечения в обеих группах наблюдалось достоверное снижение артериального давления ($p < 0,001$). Установлено статистически значимое уменьшение показателей гипертрофии миокарда ($p < 0,05$). Установлено достоверное снижение уровней глюкозы крови натощак, индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и проявлений атерогенной дислипидемии как у пациентов с генотипом A/A, так с генотипами A/G и G/G ($p < 0,05$).

В результате исследования установлено, что антигипертензивная терапия с включением лизиноприла и карведилола была эффективной в двух группах пациентов и независила от варианта полиморфного маркера 2350 A/G гена ангеотензин-превращающего фермента у пациентов с сочетанным течением артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, антигипертензивная терапия, генетический полиморфизм.

UDC 616.12–008.331.1+616.379–008.64:616.127–007.61–092–07:575.174.015.3

Efficiency Evaluation of the Combination Therapy for Comorbid Arterial Hypertension with Diabetes Mellitus 2 Type Depending on the Genetic Polymorphism of the Angiotensin-Converting Enzyme

Bilovol O., Bobronnikova L., Al-Trawneh O.

Abstract. *The aim of the article* is to evaluate the efficiency of the combination antihypertensive therapy using treatment plan including lisinopril and carvedilol in patients with combined arterial hypertension and diabetes mellitus 2 type considering polymorphic marker option 2350 A/G gene angiotensin-converting enzyme.

Materials and methods of the research. 58 patients having arterial hypertension stage II grade 2 and subcompensated diabetes mellitus 2 type were examined. The patients were grouped based on the polymorphism of genetic markers 2350 A/G gene of the angiotensin-converting enzyme. Group 1 (n = 13) patients with genotype A/A polymorphic marker 2350 A/G; group 2 (n = 45) with unfavorable genotype A/G and G/G polymorphic marker 2350 A/G.

All patients received antihypertensive therapy with a combination of lisinopril and carvedilol. The patients received rosuvastatin 10 mg per day and acetylsalicylic acid of 75 mg daily dose. Moreover, all patients received hypoglycemic therapy using a combination of metformin and gliclazide.

Before and after treatment blood pressure, body mass index, carbohydrate and lipid metabolism and structural-functional changes in the myocardium were evaluated.

Results. In group with A/G and G/G variants of polymorphic marker 2350 A/G gene angiotensin-converting enzyme before treatment were significantly higher systolic blood pressure and diastolic blood pressure in comparison with the group of patients having genotype A/A ($p < 0,05$). As a result of the therapy a significant decrease in blood pressure was observed in both groups ($p < 0,001$).

It should be noted that prior to treatment more pronounced disorders and structural-functional changes in the myocardium were observed in the group with A/G and G/G genotypes ($p < 0,05$). After treatment the ejection fraction values tended to increase in the A/A genotype group, and a significant increase in patients with unfavorable genotypes ($p < 0,05$) was noticed. In both groups, there was a significant volume decrease in the atria and the diameter of the aorta ($p < 0,05$). There was a significant decrease in total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol, having statistically significant increase in high density lipoprotein cholesterol ($p < 0,05$) in patients of the groups 1 and 2 after treatment.

Changes in carbohydrate profile after treatment established significant reduction in fasting blood glucose levels as in patients with genotype A/A, as genotypes A/G and G/G ($p < 0,05$).

Conclusions: It was found out that the genotype A/G and G/G polymorphic marker 2350 A/G gene angiotensin-converting enzyme in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus 2 type associated with higher numbers of blood pressure, more pronounced myocardial hypertrophy and metabolic disorders than in patients with A/A genotype. Antihypertensive therapy with the inclusion of lisinopril and carvedilol showed its efficiency in both groups of patients. There was a significant decrease in blood pressure, improvement of the structural-functional parameters of the myocardium as well as the parameters of carbohydrate and lipid metabolism.

Keywords: arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, antihypertensive therapy, genetic polymorphism.

Стаття надійшла 14.06.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.043
УДК 615.06:616.921.5-085.373

Гришина Е. И.[1], Бабинец О. М.[1], Менкус Е. В.[1], Мирошниченко Т. Н.[2]

ОСОБЕННОСТИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУННОГО ОТВЕТА НА ВАКЦИНАЦИЮ ПРОТИВ ГРИППА У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

[1]ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова НАМН Украины», Харьков
[2]КУЗ «Харьковская городская многопрофильная больница №18»
olga.babinets@gmail.com

Целью настоящего исследования явилось изучение показателей клеточного иммунитета, интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерферона-γ (ИФН-γ) до и через 3 недели после вакцинации против гриппа у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Было обследовано 67 пациентов с СД 2 типа. В контрольную группу вошли здоровые лица в количестве 30 человек. Уровни CD4+ и CD8+ на исходном этапе были достоверно ниже в группе «1». Через 3 недели в группе «1» динамики не было, в то время как в группе «2» показатели достоверно повышались. Уровень ИЛ-4 у пациентов с СД значимо не отличался от такового у здоровых лиц до вакцинации и повышался после вакцинации в 2,5 раза. В то же время уровень ИНФ-γ, который был достоверно ниже до вакцинации у пациентов СД по сравнению со здоровыми лицами, после вакцинации повышался более значимо (в 2,9 раза). Полученные данные свидетельствуют о том, что неспецифический иммунный ответ на вакцинацию против гриппа у пациентов СД характеризуется менее выраженным повышением CD4+ и CD8+ Т-клеток и разбалансированностью, которая проявляется большей активацией Th1 клеток по сравнению со здоровыми лицами.

Ключевые слова: вакцинация, грипп, сахарный диабет, иммунитет.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполена в рамках научно-исследовательской работы, финансируемой Национальной академией медицинских наук Украины, «Влияние вакцинации против гриппа на течение коморбидных состояний у больных с метаболическим синдромом», шифр НАМН 126/2015, № гос. регистрации 0115U000546.

Введение. Развитие инфекционных заболеваний при сахарном диабете (СД) способствует декомпенсации углеводного обмена, что может привести к диабетическому кетоацидозу, гиперосмолярному гипергликемическому состоянию и, как следствие, повышению летальности. Инфекционные заболевания на фоне СД могут протекать как молниеносно, требуя усиленного контроля и необходимости оказания ургентной медицинской помощи, так и приобретать хроническое, склонное к рецидивированию, торпидное и малосимптомное течение, из-за чего больные не получают необходимой терапии [1].

Результаты 97 проспективных исследований, включивших около 829900 человек, показали, что больные СД имеют в 1,67 раза (95% доверительный интервал (ДИ) 1,45–1,92) более высокий риск смерти от пневмонии, чем лица без СД. Относительный риск других инфекционных заболеваний (исключая пневмонию) при СД достигает 2,39 (95% ДИ 1,95–2,93). Почти у половины больных СД, по разным причинам госпитализированных в отделение реанимации, имеются острые инфекции; повышен риск внутрибольничной бактериемии, сопровождающейся 50-процентной летальностью [18].

Инфекционные заболевания, в частности пневмония, могут развиваться, как осложнения гриппа.

Всемирная организация здравоохранения считает ежегодную вакцинацию наиболее эффективной стратегией профилактики гриппа [19].

Во многих обсервационных исследованиях сравнивали риск смертности от пневмонии и общей смертности во время госпитализации среди вакцинированных и невакцинированных лиц пожилого возраста во время сезона гриппа. При этом было выявлено 50% снижения риска смертности от всех причин для вакцинированных субъектов и 27-33% снижения – от пневмонии и госпитализации, связанной с гриппом, соответственно [3-17, 20, 22].

Целью настоящего **исследования** явилось изучение показателей клеточного иммунитета, интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерферона-γ (ИФН-γ) до и через 3 недели после вакцинации против гриппа у пациентов СД 2 типа.

Объект и методы исследования. Было обследовано 67 пациентов с СД 2 типа, которые

составили группу «1». В контрольную группу «2» вошли здоровые лица в количестве 30 человек.

Диагноз СД устанавливали на основе диагностических критериев Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, 2011) [2]. Инсулинорезистентность определяли с помощью индекса HOMA (от англ. The Homeostasis Model Assessment) [21].

Определение количества лимфоцитов в периферической крови с антигенными детерминантами CD проводили с использованием моноклональных антител «Анти-CD 4», «Анти-CD 8» («Гранум», Украина). Уровень инсулина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов готовых реактивов производства «DRG», Германия.

ИЛ-4 и ИФН-γ определяли в сыворотке крови твердофазным иммуноферментным методом с помощью наборов готовых реактивов «Интерлейкин-4 - ИФА - БЕСТ», «Интерферон-γ - ИФА - БЕСТ», (ЗАО «Вектор-Бест», РФ), соответственно.

Исследование проведено с соблюдением основных биоэтических положений Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине (от 04.04.1997г.), Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения научных медицинских исследований с участием человека (1964-2008 гг.), а также приказа МЗ Украины № 690 от 23.09.2009 г.

Статистический анализ проводили с использованием пакета статистических программ Excel Microsoft Office 2007. Порог статистической погрешности разных тестов был установлен на уровне 5 %. Характер данных описательной статистики зависел от типа переменных. Для сравнения данных использовали t-тест (Стьюдента), Вилкоксона и критерий хи квадрат.

Результаты исследований и их обсуждение. Среди пациентов СД была 31 (46 %) женщина и 36 (54 %) мужчин в возрасте от 43 до 79 лет, средний возраст которых составил (M ± SD) (63,1 ± 15,8) лет. В контрольной группе было 14 (47 %) женщин и 16 (53 %) мужчин в возрасте от 42 до 77 лет, средний возраст которых составил (M ± SD) (60,7 ± 17,8) лет. То есть группы были сопоставимы по полу и возрасту.

HOMA-индекс до вакцинации в группах «1» и «2» составил (4,5 ± 1,8) vs (2,3 ± 0,6), p = 0,00. Также достоверно более высокий HOMA-индекс был в группе «1» через 3 недели после вакцинации (5,2 ± 1,7) против (2,0 ± 0,6), p = 0,00. В отличие от показателей группы «2», p = 0,06, в группе «1» наблюдали достоверное увеличение данного показателя, p = 0,01.

Уровень CD4+ на исходном этапе был достоверно ниже в группе «1» (24,4 ± 6,9) % против (29,1 ± 7,4) % в группе «2», p = 0,03. Через 3 недели этот показатель в группе «1» не менялся, а в группе «2» было достоверное его повышение: (26,5 ± 8,6) %, p = 0,12, против (33,5 ± 8,6) %, p = 0,04, в группе «2». При сравнении показателей между группами через 3 недели также получены достоверные различия. Аналогичную картину наблюдали при определении уровня CD8+: первичные показатели в группе «1» были ниже, чем таковые в группе «2»: (19,6 ± 6,8) % против (23,0 ± 6,1) %, p = 0,02. Через 3 недели уровень данного показателя достоверно повысился в группе «2» (28,3 ± 8,7), p = 0,01. В группе «1» уровень CD8+ составил (21,8 ± 6,9) %, p = 0,07 по сравнению с исходными данными и p =0,00 по сравнению с данными группы «2» (**табл.**).

Уровень ИЛ-4 у пациентов с СД значимо не отличался от такового у здоровых лиц до вакцинации и повышался после вакцинации в 2,5 раза. При этом содержание ИЛ-4 у пациентов СД после вакцинации становилось достоверно ниже, чем у здоровых. Это может служить свидетельством меньшего увеличения активности Th2 клеток. В то же время уровень ИНФ-γ, который был достоверно ниже до вакцинации у пациентов СД по сравнению со здоровыми лицами, после вакцинации повышался более значимо (в 2,9 раза). Соответственно, соотношение ИНФ-γ/ИЛ-4 после вакцинации

Таблица – Динамика сывороточных цитокинов у пациентов с СД и здоровых лиц под влиянием вакцинации против гриппа

Группы		ИЛ-4, пг/мл	ИФН-γ, пг/мл	ИФН-γ/ ИЛ-4
Группа «1», n = 67	До вакцинации	(3,27 ± 1,09)	(7,4 ± 2,4)	(2,38 ± 0,7)
	После вакцинации	(8,01 ± 2,6)[1)]	(21,87 ± 7,3)[1)]	(3,12 ± 1,0)[1)]
Группа «2», n = 30	До вакцинации	(3,81 ± 1,2)[3)]	(8,3 ± 2,8)[3)]	(2,06 ± 0,7)[3)]
	После вакцинации	(11,02 ± 3,7)[2) 4)]	(22,46 ± 7,4)[2)]	(2,44 ± 0,8)[4)]

Примечания: N – количество пациентов, [1)] – достоверность разницы показателей внутри группы «1», [2)] – достоверность разницы показателей внутри группы «2», [3)] – достоверность разницы показателей между группами «1» и «2» до вакцинации, [4)] – достоверность разницы показателей между группами «1» и «2» после вакцинации.

достоверно повышалось, как внутри группы, так и по сравнению со здоровыми лицами.

Таким образом, мы можем говорить об изначальном снижении иммунологической активности у пациентов СД и разбалансированности иммунной системы, которая проявляется большей активацией Th1 клеток.

При высокой концентрации глюкозы в крови усиливается системный воспалительный ответ из-за избыточного образования свободных радикалов, усиленной экспрессии цитокинов и других медиаторов воспаления, лимфопении со снижением числа CD4+ и CD8+ Т-клеток.

Кроме того, нарушается регуляторная функция CD4+, что проявляется различными степенями активации Th1 и Th2 клеток.

Проанализировав полученные данные можно сделать **вывод**, что неспецифический иммунный ответ на вакцинацию против гриппа у пациентов СД характеризуется менее выраженным повышением CD4+ и CD8+ Т-клеток и разбалансированностью, которая проявляется большей активацией Th1 клеток по сравнению со здоровыми лицами.

Перспективы дальнейших исследований предполагают последующее наблюдение за пациентами в течение нескольких эпидемиологических сезонов позволит выделить предикторы эффективности вакцинации у больных СД и разработать на этой основе способы повышения ее эффективности.

References

1. Kukushkin GV, Starostina EG. Infektsii u bolnykh sakharnym diabetom (lektsiya). *RMZh*. 2016; 20: 1327–33. [Russian].
2. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 1: S62–S69. doi: 10.2337/dc11-S062
3. Fedson DS, Wajda A, Nicol JP, Hammond GW, Kaiser DL, Roos LL. Clinical effectiveness of influenza vaccination in Manitoba. *JAMA*. 1993 Oct 27; 270 (16): 1956–61.
4. Fleming DM, van der Velden J, Paget WJ. The evolution of influenza surveillance in Europe and prospects for the next 10 years. *Vaccine.* 2003 May 1; 21 (16): 1749–53.
5. Foster DA, Talsma A, Furumoto-Dawson A, Ohmit SE, Margulies JR, Arden NH, Monto AS. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization for pneumonia in the elderly. *Am J Epidemiol*. 1992; 136: 296–307.
6. Hak E, Buskens E, Essen GA, de Bakker DH, Grobbee DE, Tacken MA, van Hout BA, Verheij TJ. Clinical effectiveness of influenza vaccination in persons younger than 65 years with high-risk medical conditions: the PRISMA study. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 274–80. DOI: 10.1001/archinte.165.3.274
7. Mangtani P, Cumberland P, Hodgson CR, Roberts JA, Cutts FT, Hall AJ. A cohort study of the effectiveness of influenza vaccine in older people, performed using the United Kingdom general practice research database. *J Infect Dis*. 2004; 190: 1–10. https://doi.org/10.1086/421274
8. Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, Barker WH, Williams WW, Patriarca PA, Rhodes PH. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Ann Intern Med*. 1994; 121: 947–52.
9. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med*. 1999; 130: 397–403.
10. Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, Von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *N Engl J Med*. 1994; 331: 778–84. DOI: 10.1056/NEJM199409223311206
11. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med*. 2003; 348: 1322–32. DOI: 10.1056/NEJMoa025028
12. Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1373–81. DOI: 10.1056/NEJMoa070844
13. Nichol KL, Wuorenma J, Sternberg T. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate-, and high-risk senior citizens. *Arch Intern Med*. 1998; 158: 1769–76.
14. Nordin J, Mullooly J, Poblete S, Strikas R, Petrucci R, Wei F, Rush B, Safirstein B, Wheeler D, Nichol KL. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalizations and deaths in persons 65 years or older in Minnesota, New York, and Oregon: data from 3 health plans. *J Infect Dis*. 2001; 184: 665–70. DOI: 10.1086/323085
15. Ohmit SE, Monto AS. Influenza vaccine effectiveness in preventing hospitalization among the elderly during influenza type A and type B seasons. *Int J Epidemiol*. 1995; 24: 1240–8.
16. Puig-Barberà J, Diez-Domingo J, Pérez Hoyos S, _Vareaag ÁB, _Vidald DG. Effectiveness of the MF59-adjuvanted influenza vaccine in preventing emergency admissions for pneumonia in the elderly over 64 years of age. *Vaccine.* 2004; 23: 283–9. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.07.017
17. Puig-Barberà J, Márquez-Calderón S, Masoliver-Fores A, Lloria-Paes F, Ortega-Dicha A, Gil-Martín M, Calero-Martínez MJ. Reduction in hospital admissions for pneumonia in non-institutionalised elderly people as a result of influenza vaccination: a case-control study in Spain. *J Epidemiol Community Health*. 1997; 51: 526–30.

18. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S., Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, Whincup PH, Mukamal KJ, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. The emerging risk factors collaboration. *New Engl J Medicine*. 2011; 364 (9): 829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa1008862
19. Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012; 87: 461–76.
20. Voordouw BC, van der Linden PD, Simonian S, van der Lei J, Sturkenboom MC, Stricker BH. Influenza vaccination in community-dwelling elderly: impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Arch Intern Med*. 2003 May 12; 163 (9): 1089–94. DOI: 10.1001/archinte.163.9.1089
21. Wallace T. M. Use and Abuse of HOMA modeling [Text] / Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1487–95.
22. Wang ST, Lee LT, Chen LS, Chen TH. Economic evaluation of vaccination against influenza in the elderly: an experience from a population-based influenza vaccination program in Taiwan. *Vaccine*. 2005; 23: 1973–80. DOI: 10.1016/j.vaccine.2004.10.011

УДК 615.06:616.921.5-085.373

ОСОБЛИВОСТІ НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ НА ВАКЦИНАЦІЮ ПРОТИ ГРИПУ У ХВОРИХ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Грішина О. І., Бабінець О. М., Менкус О. В., Мирошниченко Т. М.

Резюме. Метою цього дослідження було вивчення показників клітинного імунітету, інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), інтерферону-γ (ІФН-γ) до і через 3 тижні після вакцинації проти грипу у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Було обстежено 67 хворих на ЦД 2 типу. До контрольної групи увійшли здорові особи в кількості 30 чоловік. Рівні CD4 + і CD8 + на вихідному етапі були достовірно нижче в групі «1». Через 3 тижні в групі «1» динаміки не було, в той час як в групі «2» показники достовірно підвищувалися. Рівень ІЛ-4 у хворих на ЦД значимо не відрізнявся від такого у здорових осіб до вакцинації і підвищувався після вакцинації в 2,5 рази. У той же час рівень ІНФ-γ, який був достовірно нижче до вакцинації у пацієнтів СД в порівнянні зі здоровими особами, після вакцинації підвищувався більш значуще (в 2,9 рази). Отримані дані свідчать про те, що неспецифічна імунна відповідь на вакцинацію проти грипу у пацієнтів з ЦД характеризується менш вираженим підвищенням CD4 + і CD8 + Т-клітин і розбалансованістю, яка проявляється більшою активацією Th1 клітин в порівнянні зі здоровими особами.

Ключові слова: вакцинація, грип, цукровий діабет, імунітет.

UDC 615.06:616.921.5-085.373

Nonspecific Immune Response Peculiarities to Influenza Vaccination in Patients with Diabetes Mellitus

Grishyna O. I., Babinets O. M., Menkus O. V., Myroshnychenko T. M.

Abstract. The purpose of the study is to examine the indices of cellular immunity, interleukin-4 (IL-4), interferon-γ (IFN-γ) before and 3 weeks after vaccination against influenza in patients with type 2 diabetes. 67 patients with type 2 diabetes who made up the group "1" were examined. The control group "2" included 30 healthy persons. Among the patients with diabetes there were 31 (46%) women and 36 (54%) men aged 43 to 79 years, whose mean age was (M ± SD) (63.1 ± 15.8) years. In the control group, there were 14 (47%) women and 16 (53%) men aged 42 to 77 years, whose mean age was (M ± SD) (60.7 ± 17.8) years. Thus, the groups were comparable by sex and age.

The diagnosis of diabetes was established based on the diagnostic criteria of the International Diabetes Federation (International Diabetes Federation, 2011). Insulin resistance was determined using the HOMA (The Homeostasis Model Assessment) index. Determination of the number of lymphocytes in peripheral blood with CD antigenic determinants was performed using monoclonal antibodies "Anti-CD4", "Anti-CD8" (Granum, Ukraine). The level of insulin in the blood serum was determined by the enzyme immunoassay using sets of ready-made reagents produced by DRG, Germany. IL-4 and IFN-γ were determined in the blood serum by a solid-phase enzyme immunoassay using sets of ready-made reagents "Interleukin-4-IFA-BEST", "Interferon-γ-IFA-BEST", (Vector-Best CJSC, Russia) respectively. The statistical analysis was carried out using the Microsoft Office 2007 Excel statistical software package. The threshold for the statistical error of different tests was set at 5%. The nature of the descriptive statistics depended on the type of variables. To compare the data, the t-test (Student), Wilcoxon and the chi square test were used.

The NOMA-index before vaccination in groups "1" and "2" was (4.5 ± 1.8) vs (2.3 ± 0.6), p = 0.00. Also significantly higher NOMA-index was in group "1" 3 weeks after vaccination (5.2 ± 1.7) against (2.0 ± 0.6), p = 0.00. Unlike the indices of group "2", p = 0.06, in group "1" there was a significant increase in this index, p = 0.01. The

level of CD4 + at the initial stage was significantly lower in the group "1" (24.4 ± 6.9)% vs (29.1 ± 7.4)% in the group "2", p = 0.03. After 3 weeks, this index in group "1" did not change, and in group "2" there was a significant increase in it: (26.5 ± 8.6)%, p = 0.12, against (33.5 ± 8.6)%, p = 0.04, in the group "2". Relative differences were also obtained between the groups after 3 weeks. A similar picture was observed when determining the CD8 + level: the primary indices in the group "1" were lower than those in the group "2": (19.6 ± 6.8)% against (23.0 ± 6.1)%, p = 0.02. After 3 weeks, the level of this indicator significantly increased in the group "2" (28.3 ± 8.7), p = 0.01. In the group "1", the CD8 + level was (21.8 ± 6.9)%, p = 0.07 compared to the baseline data and p = 0.00 compared with the group "2" data. The level of IL-4 in patients with diabetes did not significantly differ from that in healthy subjects before vaccination and increased 2.5 times after vaccination. At the same time, the content of IL-4 in SD patients after vaccination became significantly lower than in healthy individuals. This may serve as evidence of a smaller increase in Th2 cell activity. At the same time, the level of INF-γ, which was significantly lower before vaccination in diabetic patients compared with healthy individuals, increased more significantly after vaccination (by 2.9 times). Accordingly, the ratio of INF-γ / IL-4 after vaccination significantly increased, both within the group and in comparison with healthy individuals.

As a result, we can assume the initial decrease in immunological activity in patients with diabetes and the imbalance of the immune system, which is manifested by greater activation of Th1 cells. At a high concentration of glucose in the blood, the systemic inflammatory response is strengthened due to excessive formation of free radicals, increased expression of cytokines and other mediators of inflammation, lymphopenia with a decrease in the number of CD4 + and CD8 + T cells. In addition, the regulatory function of CD4 + is impaired, which is manifested by different degrees of activation of Th1 and Th2 cells. Analyzing the obtained data, it can be concluded that the nonspecific immune response to influenza vaccination in patients with diabetes is characterized by a less pronounced increase in CD4 + and CD8 + T cells and an imbalance that manifests itself by a greater activation of Th1 cells compared to healthy individuals.

Keywords: vaccination, influenza, diabetes, immunity.

Стаття надійшла 22.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS02.03.048
УДК 616.248:616.379-008.64-056.257:612.017.1

Єрьоменко Г. В.

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ІМУННОГО ЗАПАЛЕННЯ ПРИ БРОНХІАЛЬНІЙ АСТМІ, СПОЛУЧЕНІЙ З МЕТАБОЛІЧНО ЗНАЧУЩИМИ СТАНАМИ: ОЖИРІННЯМ АБО ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ІІ ТИПУ

ГУ «Харківський національний медичний університет»

galyna0512@ukr.net

Проведено дослідження механізмів формування імунного запалення у пацієнтів з бронхіальною астмою (БА), БА, поєднаної з ожирінням, і БА в асоціації з цукровим діабе том ІІ типу.

Було обстежено155 пацієнтів, які були розділені на 3 групи – з БА – І група (32), з БА і ожирінням – ІІ група (52), з Баї СД ІІ типу – ІІІ група (71). У всіх пацієнтів були досліджені показники клітинного та гуморального імунітету, фагоцитарна активність нейтрофілів.

В результаті дослідження встановлено, що у хворих на бронхіальну астму, БА, поєднаної з ожирінням, і БА в асоціації з СД ІІ типу відзначається формування недостатності клітинної ланки імунотета, вираженість якої була найзначнішою у хворих на бронхіальну астму, асоційо-ванною з СД ІІ типу. У всіх хворих була відзначена дисфункція фагоцитуючих клітин, яка найбільш істотною спостерігалася при БА, асоційованими-ванною з СД ІІ типу.

У хворих на бронхіальну астму та БА, поєднаної з ожирінням, відзначалася активація неспецифічної і специфічної складових гуморального імунної відповіді. У па-ціентів з БА, асоційованої з ЦД ІІ типу, при напрузі неспецифічного імунітету спостерігається недостатність специфічного зі зниженням IgE. Зростання рівня лімфоцитарних антитіл в крові хворих на бронхіальну астму, поєднаної з ожирінням, і БА, асоційованої з ЦД ІІ типу, поряд зі зменшенням загальної кількості ЦВК, свідчить про формування аутоімунного компонента запалення при коморбідності БА та ожиріння, і може негативно впливати на трансформаційні зміни в клітинній ланці імунітету.

Зменшення рівня IgE у хворих на бронхіальну астму, поєднаної з ЦД ІІ типу, поряд з ростом числа ліфоцітарніх аутоантитіл свідчить про патогенетичні зміни при поєднанні БА з найбільш метаболічно значущим захворюванням зменшення вираженості алергічного компонента запалення і його заміна на аутоімунний, який є більш агресивним

Ключові слова: бронхіальна астма, ожиріння, цукровий діабет ІІ типу, клітинний та гуморальний імунітет.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалося відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ГУ «Харківський національний медичний університет» і є фрагментом теми НДР «Чинники формування, прогресування різних клінічних фенотипів бронхіальної астми, ХОЗЛ та негоспітальної пневмонії особливості перебігу, коморбідні стани, їх прогнозування та профілактика», № держ. реєстрації 0113U002280.

Вступ. Характерною рисою сучасної медицини, з якою стикається практичний лікар, є коморбідність. Серед найчастіших хвороб органів дихання у клінічній практиці на сьогодення є бронхіальна астма (БА), яка уражує до 10 % населення у світі, та має тенденцію до зростання поширеності [17]. Сучасний малорухомий спосіб життя, особливості харчування сприяють поширенню ожиріння [19]. До того ж був відзначений зв'язок із підвищенням ризику бронхіальної астми у осіб із ожирінням [9, 20, 21]. Незважаючи на те, що прямого патогенетичного зв'язку БА із цукровим діабетом (ЦД) ІІ типу виявлено не було [7], таке поєднання зустрічається достатньо часто, особливо за умови підвищеної ваги тіла у осіб із БА [18, 22].

При вирішенні проблеми коморбідності актуальним є визначення патогенетичних механізмів, що супроводжують коморбідні стани, з метою активного впливу на них та пошуку шляхів раціональної фармакокорекції [2, 5].

Одним із важливих механізмів існування БА є дисбаланс Т-лімфоцитів–хелперів (Th) ІІ типу, який приводить до хронічного запалення в трахеобронхіальному дереві і супроводжується системним запальним процесом [10, 16]. Жирову тканину на сьогодні розглядають не просто як баласт для

надлишкової ваги, але як потужне джерело прозапальних медіаторів [21]. Супутній ЦД II типу сприяє обтяженню клінічного перебігу багатьох захворювань [3, 4, 7, 14, 15]. У пацієнтів із частими загостреннями БА поєднання із ЦД II типу може сприяти погіршенню клінічного перебігу БА. Стану імунної системи приділяється значна роль у формуванні місцевого та системного запального процесу при БА [10-12, 16] та багатьох захворюваннях. Важливим є визначення ролі кожного із коморбідних захворювань при впливі на імунну системи хворих для розуміння процесів формування та попередження ускладнень.

Мета роботи – визначити стан клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на БА, БА, поєднану з ожирінням, та БА у сполученні з цукровим діабетом II типу.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні взяли участь 155 хворих із середньоважким та важким персистуючим перебігом БА у віці (45 ± 4,5) років, в т.ч. чоловіків – 62(40%), жінок – 93(60%). Серед обстежених хворих на БА із нормальною масою тіла було 32 (I група), осіб із БА, поєднаною з ожирінням – 52 (II група), хворих на БА, сполучену із ЦД II типу – 71 (III група). Діагноз БА встановлювали відповідно до Наказу МОЗ України № 127 від 19.03.2007, наявність ожиріння – за допомогою розрахунку ІМТ, ЦД діагностували згідно із Наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012.

Контрольну групу склали 21 здоровий донор таких же віку та статі.

У всіх хворих, поряд з вимірюванням показників функції зовнішнього дихання (ФЗД) за допомогою спірографічного комплекса «Спіроком» (ХАІ-Медіка, Харків, Україна) та дослідженням клінічного аналізу крові, показники клітинного імунітету CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+, а також співвідношення CD4/CD8. Вміст імуноглобуліну (Ig) E у сироватці крові оцінювали методом імуноферментного аналізу (ІФА) із тест-системою Гранум (Україна). Визначення кількості субпопуляцій Т-і В-лімфоцитів проводилося за допомогою реакції розеткоутворення з еритроцитами, на яких адсорбовані моноклональні антітета проти рецепторів СД3 (Т-лімфоцити), СД4 (Т-хелпери), СД8 (Т-супресори і цитотоксичні лімфоцити), СД16 (НК-натуральні кілери), СД22 (В-лімфоцити). Імуноглобулін (Ig) E досліджень-ли імуноферментним методом з ІФА тест-системою Гранум (Україна). Для вироблення нормативних показників були обстежені 21 практичних здорових донора того ж віку і статі.

Дослідження гуморального ланки імунітету включало визначення кількості імуноглобулінів A, M, G, активності комплементу, рівня циркулюючих імунних комплексів (ЦВК). Для кількісного визначення імуноглобулінів в сироватці крові був використаний метод імуноферментного аналізу (ІФА), описаний H. Fricrnel, G. Holzheielt в 1984 р – за допомогою стандартним комерційним набором ІФА Гранум (Україна); загальний вміст (ЦВК) – із використанням набору Гранум (Україна). Фагоцитарну активність нейтрофілів досліджували за відсотком (%) фагоцитуючих клітин та фагоцитарним числом чашковим методом із застосуванням у якості об'єкту фагоцитозу живої добової культури St. aureus, а також за допомогою НСТ-тесту. Для імуноферментного визначення імуноглобулінів використовували непрямий неконкурентний спосіб імуноферментного аналізу. Для визначення сироваткового комплементу використовували оцінку його активності по 50% гемолізу спектрофотометричним методом Рєзнікова (1967).

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Статистична обробка даних проводилася із залученням сучасної компьютерної програми для розрахунку даних в медицині із обчисленням медіани (Me) показників та процентилей 25-75; для порівняння даних у незалежних вибірках використовували U-критерій Манна-Уітні.

Результати дослідження та їх обговорення. При визначенні показників ФЗД у пацієнтів із БА (I групи) було визначено, що життєва ємність легень у них (Me=65,5%, процентили 25-75=60-82%) є нижчою за аналогічну у контрольній групі (Me=98%, 25-75= 97-99%) у 1,5 рази (p<0,001). Me значень об'єму форсованого видиху за 1 сек. (ОФВ1) у хворих на БА дорівнювала 52,3% (процентили 25-75=47,3-64,4%), що було також достовірно нижчим за показник в контрольній групі (Me=95%, 25-75=94-95%) у 1,8 рази (p<0,001), що відповідає даним, наведеним у інших дослідженнях стосовно показників ФЗД при БА середньоважким та важким персистуючим перебігом БА [10].

У хворих II групи (БА, сполучена з ожирінням), показник ЖЄЛ (Me=82%, 25-75=58,9-92,6%) був нижчим за аналогічний у практично здорових осіб, у 1,2 рази (p <0,001), проте, більшим за аналогічний у осіб із БА у 1,3 рази (p<0,05). В той же час порівняння показника ЖЄЛ у пацієнтів II групи з аналогічним III групи (БА, сполучена із ЦД, Me=61,3%, 25-75=54,3-73,8%) виявило, що ЖЄЛ у II групі перевищувала ЖЄЛ у III групі у 1,3 рази (p<0,001). Значення ОФВ1 у хворих II групи – (Me=65%, 25-75=44,5-87%) були у 1,2 рази

(p<0,001 нижчими, ніж у практично здорових осіб, 1,5 рази (p<0,001), але перебільшували аналогічні у пацієнтів I групи, у 1,2 рази (p<0,001) та такі пацієнтів III групи (Me=51,5%, 25-75=43,5-61,8%) у 1,3 рази (p <0,001).

Всі показники ФЗД у хворих III групи були найнижчими серед усіх досліджених хворих. Значення ЖЄЛ у осіб III групи були меншими, ніж в контрольній групі, у 1,6 рази (p <0,001), а ОФВ1 – у 1,8 рази (p <0,001).

При визначенні показників клінічного аналізу крові у пацієнтів, було виявлено, що при БА, БА, асоційованій з ожирінням і БА, сполученій із ЦД, істотних відмінностей не спостерігалося. При цьому, значення швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) у хворих на БА було достовірно (p <0,001) нижче, ніж у контрольній групі, (відповідно Me=8 мм/год і Me=11 мм/год) і у хворих на БА, сполучену з ЦД (Me 8 мм/год і 13 мм/год) при відсутності відмінностей у хворих на БА та БА в асоціації з ожирінням, відповідно, Me 8мм/год і 6 мм/год (p>0,05). У хворих I групи значення еритроцитів і еозинофілів діагностували вищими, а рівень базофілів – нижчим, ніж в контролі (p<0,001). У хворих II та III груп суттєвої різниці зазначених показників формули крові з хворими на БА не було.

Визначення показників клітинного імунітету продемонструвало, що при відсутності різниці в кількості лімфоцитів в різних групах хворих (**табл. 1**), у хворих I групи загальна популяція імунокомпетентних клітин не відрізнялася від контрольних цифр (p>0,05). Проте, у осіб II групи пул CD3+-лімфоцитів (Me=56%, 25-75=54-59%) був вірогідно (p<0,05) за аналогічний у контрольній групі (p<0,001) та за такий у I групі. Популяція CD3+-клітин у хворих III групи виявилася найнижчою серед всіх обстежених осіб, при цьому їх Me в 1,7 рази (p<0,001) була нижче, ніж у пацієнтів I групи, і в 1,5 рази (p <0,01) менша, ніж у осіб II групи.

Рівень натуральних кілерів CD16+ у пацієнтів I групи був нижчим, ніж у кон-трольній групі, в 1,2 рази (p<0,001). У той же час, у хворих II групи кількість CD16+-клітин відзначалася підвищеною, порівняно з особами I групи, в 1,3 рази (p<0,001). У осіб III групи значення CD16+-лімфоцитів були достовірно в 1,5 рази нижчими за контрольні, у 1,3 рази (p<0,001) нижче, ніж в I групі та у 1,6 рази (p<0,001) нижче, ніж в II групі.

Показник Т-хелперів у хворих I групи виявився нижчим, ніж у здорових осіб, в 1,1 рази (p<0,001). Рівень CD4+-клітин у осіб II групи був нижчим за контрольні значення, у 1,2 рази (p<0,001) та нижчим при порівнянні з аналогічним I групи (p<0,001). Значення CD4+-лімфоцитів у пацієнтів III групи, були найнижчими серед всіх досліджених: Me – 30% (25-75=) у порівнянні з хворими I групи (Me=36%), пацієнтами II групи (Me=33%), або відповідно достовірно нижче в 1,2 і 1,1 рази (p<0,001).

Слід відзначити, що найнижчий рівень цитотоксичних Т-лімфоцитів був виявлений у хворих на БА: він був достовірно нижче порівняно не тільки з контрольним, але і з аналогічними у хворих II та III групи. При цьому вміст CD8+-клітин у хворих на БА в сполученні з ЦД II типу був достовірно (p <0,01) нижче, ніж при поєднанні БА та ожиріння.

Односпрямоване зниження кількості CD4+- і CD8+-лімфоцитів у пацієнтів із БА призвело до відсутності змін у імунорегуляторних індексах порівняно з контрольною групою. У пацієнтів II і III груп співвідношення CD4/CD8 виявилося достовірно зниженим в порівнянні з особами I групи, найбільш істотно, у осіб III групи: в 1,3 рази (p<0,001).

Кількість CD22+-лімфоцитів у крові хворих I групи та II груп не відрізнялася від аналогічної в

Таблиця 1 – Стан показників клітинного імунітету у пацієнтів із БА

Показник, %	Контрольна група (n=21)		I група (n=32)		II група (n=52)		III група (n=71)	
	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75
CD3+	60	59/61	60	50|65	56*$^{\circ}$	54/59	36$^{\circ\,\Delta}$	33/39
CD4+	40	39/41	36*	35|37	33*$^{\circ}$	32/34	30*$^{\circ\Delta}$	26/34
CD8+	22	21/23	20*	18|21	22°	21/23	21$^{\Delta}$	20/23\
CD4/CD8	1,81	1,77/1,88	1,83	1,66/1,95	1,47*$^{\circ}$	1,41/1,52	1,37$^{*\Delta}$	1,21/1,55
CD16+	21	21/22	18*	16/19	23*$^{\circ}$	22/24	14*$^{\Delta}$	12/16
CD22+	20	19/21	22	18/27	19°	15/22	15$^{\Delta}$	11/18

***Примітки:* * –** (p<0,001) при порівнянні показників осіб із БА та контрольної групи; $^{\circ}$ – (p<0,001) – при порівнянні показників осіб I групи та II групи; $^{\Delta}$ (p<0,001) – при порівнянні показників осіб I групи та III групи; __(p<0,05) – при порівнянні показників осіб II та III групи.

контрольній групі. При цьому рівень CD22+клітин в II групі був менше, ніж в I групі, в 1,2 рази (p<0,001). У пацієнтів III групи вміст у крові CD22+-клітин був зниженим при порівнянні з контрольним, у 1,3 рази, таким в I групі в 1,5 рази (p<0,001), та з аналогічним в II групі – у 1,3 рази (p <0,001).

Таким чином, незважаючи на відсутність змін у кількості лімфоцитів периферійної крові, у всіх пацієнтів відзначалися значні зрушення в кількості та складі імунокомпетентних клітин. Виявлені зміни показників клітинного імунітету у хворих на БА характеризують початкові прояви формування вторинного імунодефіциту: при нормальному значенні співвідношення CD4/CD8 і незміненому вмісті загальної популяції імунокомпетентних клітин в крові хворих, були відзначені зниження кількості натуральних кілерів, Т-хелперів і цитотоксичних Т-лімфоцитів. Ці дані, в основному, співпадають з характерними рисами імунного статусу при БА, отриманими в інших дослідженнях [8, 11]. Кількість В-лімфоцитів у осіб із БА зберігалася в межах референтної норми.

У пацієнтів II групи відзначалися більш глибокі зміни клітинного імунітету, які характеризуються не тільки зниженням пулу CD3+-лімфоцитів, але і зменшенням кількості CD3-+ CD4+ – і CD3+CD8+-клітин, що стало причиною зниження імунорегуляторного індексу і спостерігалося в інших дослідженнях [3, 10]. Показник лімфоцитів з фенотипом CD16+ виявився у хворих II групи підвищеним, що, мабуть, має патогенетичне значення: ожиріння підсилює продукцію прозапальних медіаторів [12], і є фактором ризику виникнення БА [9, 14]. Значення CD22+-лімфоцитів в II групі були зниженими. У пацієнтів з комбінацією БА та ЦД II виявлялися найглибші зміни клітинного імунітету із зниженням всіх досліджених показників і найбільш вираженим зменшенням імунорегуляторного індексу. Незважаючи на те, що патогенетичного зв'язку між БА і ЦД II типу немає [7], їх співіснування привело до формування індукованої вторинної недостатності клітинного імунітету [13], що, мабуть, є причиною для пошуку шляхів імунокорекції.

Показник фагоцитуючих клітин у пацієнтів I групи (Me=60%, 25-75=50-70%) не відрізнявся від контрольних значень: (Me=60%, 25-75=50-70%), фагоцитарне число дорівнювало Me=1,9 ОД, 25-75=1,8-2,0 ОД) при вірогідно вищому, у 1,5 рази (p<0,001), ніж в контролі, значенні НСТ-тесту, відповідно: (Me=15%, 25-75=14-17%) та (Me=10%, 25-75=9-10,5%). В II групі Me показника фагоцитуючих клітин становила 46,5% (25-75=45-48%), що було достовірно нижче за референтну норму у 1,3 рази (p<0,001). У хворих III групи значення відсотку фагоцитуючих клітин були найнижчими серед усіх досліджених (Me=36%, 25-75=32-40%), або у 1,7 рази нижче (p<0,001), ніж в I групі та у 1,3 рази (p<0,001) нижчими за аналогічні в II групі.

При цьому Me фагоцитарного числа у пацієнтів II групи дорівнювала 1,2 ОД (25-75=1,0-1,3 ОД) і була нижчою за таку в I групі, у 1,6 рази (p<0,001). Фагоцитарне число у осіб III групи з Me=1,2 ОД (25-75=1,07-1,30 ОД) відзначалося меншим за таке I групі у 1,6 рази (p<0,001) при відсутності різниці з аналогічним в II групі.

НСТ-тест у хворих II групи виявив достовірно вищі значення (Me=20 %, 25-7518-21%), ніж у I групі. У пацієнтів III групи показник НСТ-тесту (Me=15%, 25-75=14-16%) перевищував контрольні значення у 1,5 рази (p<0,001), не відрізнявся від показника у I групі, але був нижчим за аналогічний в II групі, у 1,3 рази (p < 0,001). Такі зміни активності фагоцитуючих клітин спостерігалися і при інших дослідженнях захворювань внутрішніх органів за умови їх поєднання з ЦД II типу [4].

Таким чином, у хворих із БА та БА і метаболічно значущими захворюваннями: ожирінням та ЦД II типу можна відзначити формування дисфункції фагоцитуючих клітин – при підвищенні їх фагоцитарної здатності у НСТ-тесті спостерігалося зниження фагоцитуючих властивостей. При цьому дисфункція зростала при наростанні порушення метаболізму – початкові прояви при БА та найзначніші – у осіб із поєднанням БА та ЦД II типу.

Me вмісту в крові IgE у пацієнтів I групи (140 МО/мл, 25-75=120-170 МО/мл) була вищою за контрольні значення (60 Мо/мл, 25-75 = = 50,0-65,0 МО/мл) у 2,3 рази (p<0,001).

Me рівня IgE хворих II групи (250 МО/мл, 25-75=170-290 МО\мл) була вищою, ніж у здорових осіб, у 4,2 рази (p<0,001) та за аналогічний в I групі, у 1,8 рази (p<0,001), що могло відобразити посилюючий вплив супутнього ожиріння на стан системного алергічного запалення при БА [12]. При цьому вміст IgE у крові пацієнтів III групи (Me=60 МО/мл, 25-75=46,8-82,5 МО/мл) не відрізнявся від контрольних значень (p>0,05), та був нижчим , ніж у II та I групах, у 2,3 та у 4,2 рази (p<0,001) відповідно (**табл. 2**).

Me вмісту IgA у крові хворих I групи дорівнювала 4,1 г/л (25-75=3,1-4,9 г/л) та була вищою за контрольні цифри (Me=2,9 г/л, 25-75=2,8-3,0 г/л) у 1,4 рази (p<0,001). Концентрація IgM у крові пацієнтів I групи (Me=1,9 г/л, 25-75=1,7-1,9 г/л) також перебільшувала контрольну (Me=1,5 г/л, 25-75 = = 1,45-1,6 г/л), але менш значуще, – у 1,3 рази (p<0,001).

У пацієнтів II групи вміст у крові IgA та IgM не відрізнявся віз аналогічних у контрольній групі (Me=1,5 г/л, 25-75=1,45-1,6 г/л). Рівні IgA

Таблиця 2 – **Вміст IgE у сироватці крові пацієнтів із БА**

Показник, МО/мл	Контрольна група (n=21)		БА (n=32)		БА, сполучена з ожирінням (n=52)		БА, асоційована з ЦД II типу (n=71)	
	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75	Me	Процентили 25/75
IgE	60	50/65	140*****	120/170	250*$^{\circ}$	170/290	60$^{\circ\Delta}$	46/82

***Примітки:* *** – (p<0,001) при порівнянні показників осіб із БА та контрольної групи; $^{\circ}$ – (p<0,001) – при порівнянні показників осіб із БА та БА з ожирінням; $^{\Delta}$ (p<0,001) – при порівнянні показників осіб із БА та БА з ЦД II типу; __(p<0,001) – при порівнянні показників осіб із БА, сполученою з ожирівнням та БА з ЦД II типу.

(Me=3,12 г/л, 25-75=2,34-3,56 г/л) та IgM (Me = = 1,56 г/л, 25-75=1,45-1,76г/л) у хворих II групи були вірогідно нижчими за аналогічні в I групі IgA (Me=4,10 г/л) та IgM (Me=1,90 г/л) відповідно у 1,3 та 1,2 рази (p<0,001). У пацієнтів III групи показник IgA (Me=3,45 г/л, 25-75=3,1-3,7 г/л) був вищим за контрольний у 1,2 рази, вищим, ніж у осіб II групи, у 1,1 рази (p<0,001), але нижчим за такий в I групі – у 1,2 рази (p<0,001). Значення IgM у хворих III групи (Me=1,67 г/л, 25-75=1,45-1,8 г/л) були достовірно вищими, ніж в контрольній групі (p <0,05) і суттєво не відрізнялися від аналогічних в II групі.

Рівень IgG у хворих I групи (Me=19 г/л, 25-75 =18-20 г/л) був вищим, за аналогічний у практично здорових (Me=13 г/л, 25-75=12-14 г/л) у 1,5 рази (p<0,001) і суттєво не відрізнявся від аналогічного в II групі (Me=20 г/л, 25-75=18-22 г/л).

Показник IgG у пацієнтів із поєднанням БА та ожиріння (II) був вищим за аналогічний у контрольній групі у 1,5 рази (p<0,001). У хворих III групи концентрація IgG була найвищою (Me=23 г/л, 25-75=19-25) г/л, перевищувала референтну норму у 1,8 рази (p<0,001), показник в I групі у 1,2 та в II групі – у1,15 рази (p<0,001).

Це свідчило, що при БА спостерігалася напруженість неспецифічного імунного захисту [6]. При поєднанні БА та ожиріння відзначалися різноспрямовані зміни основних імуноглобулінів: при зниженні рівня IgA та IgM значно підвищувалася концентрація IgG. Аналогічні зміни мали місце і у пацієнтів III групи.

Кількість лімфоцитарних аутоантитіл у хворих I групи (Me=11,0 ОД, 25-75=10-13 ОД) перевищувала норму у 3,7 рази (p<0,001), а у II групі була значно (у 5,2 рази, p<0,001) вищою за контрольну (відповідно Me=15,5 та Me=3,0) та вищою за аналогічну у I групі у 1,4 рази (p<0,001). У пацієнтів III групи кількість лімфоцитарних аутоантитіл була найвищою (Me=21 ОД?, 25-75=19-22 ОД?), перевищуючи норму у 7 разів (p<0,001) та таку в I і II групі відповідно у 1,9 та 1,4 рази (p<0,001).

Зростання кількості аутоантитіл проти лімфоцитів свідчить, з одного боку, про наявність аутоімунного компоненту запалення [6] у хворих на БА та його подальшу стимуляцію супутнім ожирінням і, ще значніше, – коморбідним ЦД II типу [1], а з другого – сприяє поясненню природи формування вторинної імунної недостатності за рахунок клітинної ланки імунітету при БА [8, 10, 16], яка також виявлялася при іншій патології внутрішніх органів за умови її поєднання з ожирінням [12, 19, 21] та ЦД [3].

Концентрація загальної кількості ЦІК у крові пацієнтів із БА (Me=91 ОД, 25/76=89/93 ОД) була достовірно нижчою, ніж у практично здорових осіб (Me=93 ОД, 25/75=92-94 ОД). Вказані дані дещо розходяться з дослідженнями вмісту ЦІК при БА різних ступенів тяжкості [10] з урахуванням їх біологічної ролі [6]. Цей факт може бути пояснений різними методиками визначення ЦІК та відсутністю відомостей про їх молекулярний склад. При цьому, вміст ЦІК у пацієнтів I групи був вищим за аналогічний у II групі (Me=89 ОД, 25/75=87/91 ОД), на 2% (p<0,001). Рівень ЦІК в крові пацієнтів III групи (Me=79 ОД, 25-75=77-81 ОД) був нижчим за референтну норму, у 1,2 рази (p <0,001), за аналогічний в I групі у 1,15 рази (p <0,001) та достовірно нижчим за такий в II групі, у 1,13 рази (p<0,001).

Тенденція до зниження вмісту ЦІК у пацієнтів із БА, поєднаною з ожирінням, поряд із збільшенням кількості лімфоцитарних аутоантитіл може вказувати на патогенетичні зміни компонентів хронічного запалення у хворих із БА :з імунокомплексного на аутоімунний, як більш агресивний. Зменшення вмісту у сироватці крові хворих на БА, асоційовану із ЦД, IgE, поряд із зниженням концентрації ЦІК та значним зростанням рівня лімфоцитарних аутоантитіл можуть свідчити про більш глибокі зміни патогенезу хронічного запального процесу при такій коморбідності.

Такі зміни медіаторів хронічного запального процесу при поєднанні БА та ожиріння, або БА та ЦД II типу, порівняно з виявленими у пацієнті із БА, на наш погляд, супроводжують зміни механізмів імунного запалення при зростанні тяжкості метаболічно значущих станів при БА – зменшення активності

алергічного та імунокомплексного компонентів запалення при зростанні значущості аутоімунного компоненту. Крім того, ці зміни можуть свідчити, з одного боку, про обтяжливий вплив супутнього ожиріння та цукрового діабету на перебіг БА [4, 12, 14] і про потенціальний ризик розвитку ускладнень захворювання [1], а з другого – створити підстави для раціональної терапії досліджених коморбідних станів [2].

Висновки

1. У хворих на БА, БА, сполучену з ожирінням, і БА в асоціації з ЦД II типу відзначається формування недостатності клітинної ланки імунітету, виразність якої була найбільшою у пацієнтів із БА, асоційованою з ЦД II типу.
2. У всіх хворих наявною була дисфункція фагоцитуючих клітин, яка найбільш суттєвою спостерігалася при БА, сполученій з ЦД II типу.
3. У пацієнтів із БА, сполученою з ожирінням, порівняно з хворими на БА, відзначалися різноспрямовані зміни неспецифічної гуморальної імунної відповіді при активації специфічної. У пацієнтів із БА, асоційованою з ЦД, при різноспрямованому характері неспецифічної гуморальної ланки імунітету спостерігається недостатність специфічної зі зниженням рівня IgE у сироватці крові.
4. Зростання рівня лімфоцитарних антитіл в крові хворих на БА, поєднану з ожирінням, та більш значніше – БА, сполученій із ЦД II типу, поряд із зменшенням загальної кількості ЦІК, свідчить про формування аутоімунного компоненту запалення при коморбідності БА та ожиріння, БА і ЦД II типу та може негативно впливати на зміни в клітинній ланці імунітету.
5. Зменшення рівня IgE у пацієнтів із БА, поєднаною з ЦД II типу, поряд із зростанням кількості ліфоцитарних аутоантитіл свідчить про патогенетичні зміни при сполученні БА із найбільш виразним метаболічно значущим захворюванням – зменшення виразності алергічного та імунокомплексного компонентів хронічного запального процесу на аутоімунний, який є більш агресивним.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть присвячені визначенню клінічних особливостей БА, поєднаної з ожирінням та ЦД II типу.

References

1. Frolov V.M., Pinskiy L.L., Peresadin N.A., Veksler Kh.M. Autoimmunnaya i immunokompleksnaya patologiya u bolnykh sakharnym diabetom. *Problemy endokrinologii*. 1991; 37 (5): 22-4. [Russian].
2. Belyalov FI. *Lechenie vnutrennikh bolezney v usloviyakh komorbidnosti*. Irkutsk: RIO IGIUVa; 2011. 305 s. [Russian].
3. Bikova-Truedsson NI. Stan klitinnoyi lanki imunitetu u khvorikh z khronichnim nekalkuloznim kholetsistitom na tli tsukrovogo diabetu II tipu. *Ukr morfologichniy almanakh*. 2009; 7 (3): 15-7. [Ukrainian].
4. Bikova Truedsson NI. Stan sistemi fagotsituyuchikh makrofagiv u khvorikh na khronichniy nekalkulozniy kholetsistit na tli tsukrovogo diabetu II tipu. *Problemi ekologichnoyi ta medichnoyi genetiki i klinichnoyi imunologiyi: zb nauk prats Kiyiv-Lugansk-Kharkiv*. 2009; 5-6 (86-87): 112-9. [Ukrainian].
5. Vertkin AL, Khovasova NO. Komorbidnost – novaya patologiya. Tekhnologiya eyo profilaktiki i lecheniya. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2013; 4: 68–72. [Russian].
6. Drannik GN. *Klinicheskaya immunologiya i allergologiya*. K: Izdatelstvo OOO «Poligraf Plyus»; 2006. 482 s. [Russian].
7. Kobylyanskiy VI, Babadzhanova GYu, Suntsov YuI. Izuchenie svyazey mezhdu khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh, bronkhialnoy astmoy i sakharnym diabetom II tipa. *Klinicheskaya meditsina*. 2009; 12: 40–3. [Russian].
8. Lazutkina EL, Lazarenko LL, Bardov VS. Pokazateli gumoralnogo i kletochnogo immuniteta u bolnykh bronkhialnoy astmoy. *Sb trudov XXVI Nats Kongressa po boleznyam organov dykhaniya*. Moskva; 2016. s. 33–4. [Russian].
9. Ogorodova LM, Kulikov ES, Timoshina EL. Ozhirenie i bronkhialnaya astma: novyi vzglyad (obzor). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007; 10: 32-5. [Russian].
10. Pobedonna GP. *Sistemni porushennya klitinnogo metabolizmu u khvorikh na bronkhialnu astmu: klinichne znachennya i suchasni metodi terapiyi*: avtoref. diss. … doktora med. nauk. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Kiyiv; 2007. 24 s. [Ukrainian].
11. Pobedonna GP, Revunova NV, Andreyeva ZB, ta in. Pokazniki stanu imunnoyi sistemi khvorikh na bronkhialnu astmu riznikh stupeniv tyazhkosti. *Materiali III Nats Astma-kongresu*: Kiyiv, 2009; 1-2: 67-70. [Ukrainian].
12. Pristupa LN. Vzayemne obtyazhennya. Suchasne uyavlennya pro vzayemozv'yazok bronkhialnoyi astmi ta komponentiv metabolichnogo sindromu. *Liki Ukrayini*. 2005; 7/8 (96–97): 28–30. [Ukrainian].
13. Skorokhodkina OV, Luntsov AV. Kharakteristika sindroma vtorichnoy immunnoy nedostatochnosti i vozmozhnosti ego korrektsii u patsientov v mnogoprofilnom statsionare. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 4 (59): 132–6. [Russian].
14. Skripnik NV. Imunologichni osnovi metabolichnogo sindromu. *Arkhiv klinichnoyi meditsini*. 2009; 1 (15): 80-4. [Ukrainian].
15. Tkachenko PI. Stan imunologichnoyi rezistentnosti u khvorikh na tsukroviy diabet 2 tipu, yaki potrebuyut khirurgichnoyi sanatsiyi porozhnini rota. *Ukrayinskiy stomatologichniy almanakh: naukovo-praktichniy retsenzovaniy zhurnal.* 2009; 5: 19–23. [Ukrainian].
16. Chernushenko KF. Imunopatogenez bronkhialnoyi astmi. *Nova meditsina*. 2003; 1 (6): 18–-21. [Ukrainian].

17. Feshchenko YuI. Bronkhoobstruktivni zakhvoryuvannya: suchasniy stan problemi. *Zdorov'ya Ukrayini*. 2011; 4 (16): 8–10. [Ukrainian].
18. Yashina LA. Izbytochnaya massa tela, ozhirenie i patologiya legkikh: vzglyad pulmonologa. *Zdorov'ya Ukraïni*. 2011 Kviten; 14–5. [Russian].
19. Bondia-Pons I, Ryan L, Martinez JA. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J Physiol Biochem*. 2012 Dec; 68 (4): 701–11. PMID: 22351038. DOI: 10.1007/s13105-012-0154-2
20. Yeh KH, Skowronski ME, Coreno AJ, Seitz RE, Villalba KD, Dickey-White H, McFadden ER. Impact of Obesity on the Severity and Therapeutic Responsiveness of Acute Episodes of Asthma. *J Asthma*. 2011 Aug; 48 (6): 546–52. PMID: 21604921. DOI: 10.3109/02770903.2011.581733
21. Sood A, Camargo ES, Ford CA. Association between leptin and asthma in adults. *Thorax*. 2006; 61: 300–5. PMCID: PMC2104595. doi: 10.1136/thx.2004.031468
22. Vortmann M, Eisner MD. BMI and health status among adults with asthma. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Jan; 16 (1): 146–52. PMID: 18223627. DOI: 10.1038/oby.2007.7

УДК 616.248:616.379-008.64-056.257:612.017.1

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ, СОЧЕТАННОЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ СОСТОЯНИЯМИ: ОЖИРЕНИЕМ ИЛИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Ерёменко Г. В.

Резюме. Цель работы – провести исследование механизмов формирования иммунного воспаления у пациентов с бронхиальной астмой (БА), БА, сочетанной с ожирением, и БА в ассоциации с сахарным диабетом (II) типа.

Было проведено обследование155 пациентов, которые были разделены на 3 группы – с БА – I группа (32), с БА и ожирением – II группа (52), с Баи СД II типа – III группа (71). У всех пациентов были исследованы показатели клеточного и гуморального иммунитета, фагоцитарная активность нейтрофилов.

В результате исследования было установлено, что у больных БА, БА, сочетанной с ожирением, и БА в ассоциации с СД II типа отмечается формирование недостаточности клеточного звена иммунитета, выраженность которой была самой значимой у пациентов с БА, ассоциированной с СД II типа. У всех больных была отмечена дисфункция фагоцитирующих клеток, которая наиболее существенной наблюдалась при БА, ассоциированной с СД II типа.

У пациентов с БА и БА, сочетанной с ожирением, отмечалась активация неспецифической и специфической составляющих гуморального иммунного ответа. У пациентов с БА, ассоциированной с СД II типа, при напряжении неспецифического иммунитета наблюдается недостаточность специфического со снижением IgE. Возрастание уровня лимфоцитарных антител в крови больных БА, сочетанной с ожирением, и БА, ассоциированной с СД II типа, наряду с уменьшением общего количества ЦИК, свидетельствует о формировании аутоиммунного компонента воспаления при коморбидности БА и ожирения, и может негативно влиять на изменения в клеточном звене иммунитета.

Уменьшение уровня IgE у пациентов с БА, сочетанной с СД II типа, наряду с ростом числа лифоцитарных аутоантител свидетельствует о патогенетических изменениях при сочетании БА с наиболее метаболически значимым заболеванием: уменьшение выраженности аллергического компонента воспаления и его замена на аутоиммунный, который является более агрессивным.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, сахарный диабет II типа, клеточный и гуморальный иммунитет.

UDC 616.248:616.379-008.64-056.257:612.017.1

Mechanisms of Immune Inflammation Formation in Bro-Nchial Asthma, Combined with Metabolically Important States: Obesity or Diabetes Mellitus Type II

Yeryomenko G.

Abstract. *The aim:* To conduct the study of the formation mechanisms of immune inflammation in patients with asthma, asthma-associated obesity, and asthma in association with type II diabetes mellitus (DM).

Materials and methods: 155 patients who were divided into 3 groups – with BA – I group (32), asthma and obesity – II group (52), asthma and DM type II – III group (71) were examined. In all patients the parameters of cellular and humoral immunity phagocytic activity of neutrophils were studied.

Results. In patients with asthma, asthma, asthma and obesity, asthma associated with type II DM indicates the formation of a deficiency in the cellular immunity, the severity of which was most significant in patients with

asthma associated with type 2 DM. All patients had dysfunction of phagocytic cells, which was most significant in asthma associated with type II DM.

In patients with asthma and asthma, combined with obesity, activation of nonspecific and specific components of the humoral immune response was noted. In patients with asthma associated with type 2 diabetes, the lack of specificity with a decrease in IgE is observed with the strain of nonspecific immunity. The increase in the level of lymphocytic antibodies in the blood of patients with asthma associated with obesity and asthma associated with type 2 diabetes, along with a decrease in the total number of circulated immune complexes (CIC), indicates the formation of an autoimmune component of inflammation in the comorbidity of asthma and obesity, and may adversely affect changes in cellular unit of immunity.

Conclusions: The decrease in IgE level in patients with asthma associated with type II diabetes, along with an increase in the number of lymphocyte autoantibodies, indicates pathogenic changes in the combination of asthma with the most metabolically significant disease: a decrease in the severity of the allergic component of inflammation and its replacement by an autoimmune, which is more aggressive.

Keywords: asthma, obesity, diabetes mellitus type II, cellular and humoral immunity.

Стаття надійшла 10.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.056
УДК 616.12-089

Іманов Елнур[1], Дітківський І. О.[1], Плиска О. І.[2], Головенко О. С.[1], Труба Я. П.[1], Сіромаха С. О.[1], Лазоришинець В. В.[1]

ДОСВІД ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ГІПОПЛАЗІЇ ЛІВИХ ВІДДІЛІВ СЕРЦЯ ГІБРИДНИМИ МЕТОДАМИ

[1]ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії НАМН України», Київ

[2]Національний педагогічний університет ім.М.П.Драгоманова, Київ

plys2005@ukr.net

Мета роботи – аналіз результатів застосування ендоваскулярних методів лікування при синдромі гіпоплазії лівих відділів серця (СГЛВС). Критеріями відбору були діаметр висхідної аорти менше 2 мм та мала вага пацієнтів. Прооперовано 15 пацієнтів: 4 жіночої (26,7%) та 11 (73,3%) чоловічої статі. Середній вік пацієнтів склав 9,1±2,4 днів, маса у середньому менше 2,24±0,14 кг. У всіх випадках була проведена гібридна операція з білатеральним звуженням легеневої артерії (ЛА), доповнена стентуванням відкритої артеріальної протоки як перший етап лікування. Після оперативного втручання з 15 пацієнтів четверо (26,7%) були виписані у відповідні стаціонарні клініки для продовження лікування.

В результаті досліджень встановлено, що, незважаючи на високу летальність, гібридні оперативні втручання необхідно виконувати, оскільки це єдиний шанс на порятунок цих пацієнтів. Ендоваскулярні оперативні втручання при СГЛВС є операціями вибору, які дозволяють підготувати пацієнта до наступного етапу лікування. Ендоваскулярні втручання при СГЛВС є малотравматичними, що збільшує шанси пацієнтів малої ваги та з ускладненою анатомією на виживання, не дивлячись на важкий їх стан при надходженні в стаціонар. Складність оперативного втручання та невелика частота поширення серед усіх інших ВВС потребує концентрувати таких хворих в одному високоспеціалізованому кардіохірургічному центрі з метою накопичення досвіду, та поступовим покращенням результатів лікування. Проведення подібних оперативних втручань потребує досвіду, ретельної підготовки, злагодженості на всіх етапах та усіх служб, що приймають участь у лікуванні даної категорії пацієнтів: діагностичної, транспортної, анестезіологічної, хірургічної, реанімаційної та післяопераційної лікувальної і реабілітаційної.

Ключові слова: вроджена вада серця, синдром гіпоплазії лівих відділів серця, ендоваскулярні методи.

Вступ. Лікування критичних вад серця є однією з найбільш складних проблем в серцево-судинній хірургії. Це обумовлено: незрілістю усіх систем новонародженого, і в першу чергу серцево-судинної [1], яка окрім того ще й ускладнена вродженою вадою серця (ВВС); стресовою ситуацією для новонародженого, організм якого перейшов з комфортних умов існування внутрішньоутробно до самостійного життя. Хоча вже сама критична вада – це така патологія розвитку серця, яка не дозволяє забезпечити адекватний серцевий викид з достатнім для життя тиском і насиченням киснем, що призводить до смерті в перші дні життя за відсутності екстреного хірургічного втручання [3]. При цьому з перших годин життя у пацієнтів розвивається серцево-судинна недостатність з гіпоксемією, життєвозагрозливими аритміями, і навіть їх поєднання. Прояв артеріальної гіпоксемії – ціаноз – у більшості випадків є центральним, і тому включає слизові оболонки та є результатом праволівого шунтування венозної крові і її надходженням до аорти, зниженим легеневим кровотоком.

Крім того, звичайне оперативне втручання супроводжується значною травмою для такого ослабленого організму. Тому пріоритетними методами лікування таких вад є ендоваскулярні оперативні втручання, які в останній час набули поширення в передових хірургічних серцево-судинних центрах [5, 7, 10]. Проте досвід їх застосування при різних видах ВВС залишається вкрай обмежений. При цьому якщо застосування ендоваскулярних методів лікування почалося близько півтора десятка років тому, то застосування їх при синдромі гіпоплазії лівих відділів серця (СГЛВС) і того менше. Один з методів успішного оперативного втручання з цього приводу застосовується в ДУ «Національний й інститут серцево-судинної хірургії НАМН України» (ДУНІСССХ), і був впроваджений в 2010 році [2].

Тому **метою** даної **роботи** було проаналізувати результати застосування ендоваскуляних

методів лікування при СГЛВС. При цьому СГЛВС – це вкрай важка, складна, з різноманітними клінічними та анатомо-морфологічними варіантами ВВС [5], частотою поширення 4-8% серед усіх ВВС [4], яка супроводжується вкрай важким перебігом та значною смертністю при лікуванні, і 100% – у випадку його відсутності [2].

Матеріали та методи дослідження. Лікування даної вади серця в ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова НАМН України» гібридними методами з застосуванням ендовскулярних почали з 2012 року. Критеріями відбору до гібридного лікування були діаметр висхідної аорти менше 2 мм та мала маса пацієнтів. За це й час прооперовано 15 пацієнтів, з них 4 жіночої (26,7%) та 11 (73,3%) чоловічої статі; один з них – повторно. Тобто всього 16 оперативних втручань. На день операції середній вік пацієнтів склав 9,1 ± 2,4 днів (від 2 до 12 днів), відповідно маса у середньому менше 2,24 ± 0,14 кг. У 11 пацієнтів вада була діагностована пренатально та підтверджена Ехо-КГ одразу після народження, в 4-х випадках – при народженні, що дозволило одразу доставити у ДУНІСССХ для надання висококваліфікованої медичної допомоги. Усім їм також проведена передопераційна підготовка протягом 1-10 днів для корекції системного і легеневого судинного опору та насичення крові киснем до 80%.

З народження і до самого проведення оперативного втручання, для підтримки адекватної системної перфузії, здійснювалась інфузія простагландину E_1 для запобігання розвитку кардіогенного шоку до попередження фізіологічного закриття відкритої артеріальної протоки (ВАП) хірургічним методом; при необхідності призначались інотропні препарати та проводилась корекція метаболічного ацидозу. У частини хворих проводили корекцію метаболічного ацидозу лужними розчинами з обережністю, внаслідок загрози останніми зниження легеневого судинного опору і, таким чином, збільшення Q_p/Q_s, що в свою чергу зменшує системний кровообіг з можливістю замкнути «хибне коло» і посилення ацидозу.

Однак пацієнти, які перебувають в стані шоку, потребують відновлення дефіциту основ для корекції глибокого метаболічного ацидозу з метою оптимізації Q_p/Q_s. З метою уникнення крововиливу в мозок лужні розчини вводять дуже повільно [4]. Одразу після народження роблять посіви на мікрофлору та чутливість до антибіотиків, і з метою профілактики інфекцій призначають антибіотикотерапію до отримання результатів бакпосіву. У залежності від результатів останнього, продовжують або відміняють антибіотики. Серйозні порушення периферійного кровообігу, в тому числі і шлунково-кишкового тракту, з можливістю розвитку ішемії останнього навіть до некротичних змін, передбачають парентеральне живлення.

Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України про охорону здоров'я, і відповідають принципам Гельсінської декларації прав людини декларації 2000 р., Конвенції Союзу Європи щодо прав людини і біомедицини.

Результати досліджень. Якщо ще недавно операцією вибору була операція Norwood I, то зараз при діаметрі висхідної аорти менше 2 мм та малій вазі пацієнтів все частіше застосовують гібридні методи з залученням ендоваскулярних.

У всіх випадках була проведена гібридна операція з білатеральним звуженням легеневої артерії (ЛА) доповнена стентуванням відкритої артеріальної протоки (ВАП) як першого етапу лікування. Для цього як перший крок: проводили серединну стернотомію та проводили звуження гілок легеневої артерії до 2,5-3,5 мм в умовах загального наркозу та без штучного кровообігу. Надалі другий крок: імплантували стент через пункцію ЛА біля клапана, через який заводили інтрад`юсер 6F. Через інтрад`юсер в ЛА заводили стент на балоні в усіх випадках, крім 2-х. В інших 2-х випадках використовували стент, що саморозправлявся. Крім того, в 3-х випадках подібне оперативне втручання було доповнено процедурою Рашкінда [6].

У випадку повторного оперативного втручання через 6 місяців проведено ВАП стентування.

Після оперативного втручання з 15 пацієнтів четверо (26,7%) були виписані у відповідні стаціонарні клініки для продовження лікування. Повторне оперативне втручання одного пацієнта супроводжувалось покращенням стану, і він був виписаний з клініки в задовільному стані.

Метою проведених оперативних втручань було знайти баланс між системним кров`яним тиском і насиченням киснем в артеріальній крові: систолічний системний кров`яний тиск біля 70-80 мм рт.ст. і вище, насичення крові киснем – 85-90%. Якщо насичення було вищим, а тиск нижчим, то ЛА дозвужували до досягнення заданих параметрів.

Причинами летальних випадків стали: сепсис – 2 випадки; тромбоз стента і перешийка аорти, що призвело до коронарної недостатності – 4; ендотелізації стента, що в свою чергу призвело до перекриття перешийка аорти і коронарного кровотоку з перекриттям входу коронарні артерії з коронарною недостатністю внаслідок перекриття перешийка – 1; перфорація ЛП при процедурі Рашкінда – 1 випадок; хірургічна кровотеча – 1. У всіх інших випадках спостерігались складні порушення ритму, повна АВ блокада, серцево-судинна недостатність – транзиторний АВ-блок з падінням гемодинаміки, 1 – суправентрикулярна тахікардія.

Аналіз та обговорення отриманих результатів. СГЛВС, крім виражених порушень гемодинамки, характеризується ще й різким пригніченням фізіологічних функцій інших органів і систем як наслідок їх недокровопостачання, що є причиною стрімкого погіршення функціонального стану таких пацієнтів та їх неминучої смерті у відсутності оперативного втручання. Тому всіллякі зволікання в наданні екстреної хірургічної допомоги таким пацієнтам викликають прогресування серцевої недостатності та недостатності інших органів і систем, навіть до exitus letalis.

Проведення ендоваскулярних втручань зменшує операційну травму та збільшує виживання таких пацієнтів, що дозволяє їх підготувати для наступних етапів оперативних втручань, у тому числі і на відкритому серці [6, 9].

Також необхідно врахувати, що СГЛВС є однією з найбільш складних вроджених патологій серця і магістральних судин, яка характеризується вираженою гіпоплазією і/або атрезією мітрального клапана, лівого шлуночка, аортального клапана і різного ступеня гіпоплазією висхідної аорти [4]. У залежності від анатомічної характеристики клапанів лівих відділів серця виділяють: СГЛВС з аортальним та мітральним стенозом; з мітральною та аортальною атрезією; аортальною атрезією та мітральним стенозом; з аортальним стенозом та мітральною атрезією. У всіх випадках оксигенована кров з легень, що надходить в ліве передсердя, не може потрапити в гіпоплазований лівий шлуночок, а через міжпередсердну перетинку надходить у праві відділи серця, змішуючись там з венозною неоксигенованою кров`ю. Надалі ця змішана кров з правого шлуночка через легеневі артерії надходить знову в легені та через ВАП – у велике коло кровообігу. Тобто спостерігається розрив між малим і великим колами кровообігу, і велике коло кровообігу отримує оксигеновану кров тільки через право-лівий шунт крові по ВАП. Звідси зрозуміло, що збереження життя такого новонародженого залежить від збереження ВАП [8]. При цьому в Україні протягом року народжується близько 200 дітей з даним діагнозом, які у відсутності високоспеціалізованої кардіохірургічної допомоги, як вказано вище, є приреченими [2].

Як свідчать отримані нами дані, 26,7% пацієнтів були виписані після першого етапу лікування для проходження подальшого лікування в умовах стаціонару за місцем проживання. Це суттєво відрізняється від даних, отриманих при лікуванні усіх критичних вад серця [3], що свідчить про те, що СГЛВС є найбільш складною і важкою з усіх критичних вад серця.

Як свідчать попередні дослідження, для успішного лікування СГЛВС необхідні високий професіоналізм та злагоджена робота на всіх етапах надання медичної допомоги: пологовий будинок, (акушер, неонатолог), транспортування в високоспеціалізоване кардіохірургічне відділення (бригада кардіореанімобіля), доопераційна підготовка (реаніматологи), оперативне втручання (хірурги, анестезіолог, перфузіолог), післяопераційне лікування і догляд (реаніматологи, середній медперсонал) [4]. Правильна організація кожного з етапів суттєво підвищує шанси на кінцеві результати лікування СГЛВС.

Так згідно наказу МОЗ України проводиться скринінгове обстеження вагітних до 22 тижнів (оптимальні терміни гестації) з метою планування подальшої тактики ведення вагітності – пролонгації або переривання. Якість та своєчасність пренатальної діагностики визначає майбутнє таких пацієнтів. В наших випадках це склало 73,3%, що є доволі високим відсотком. При виявленні вади її точну діагностику та диференціальну діагностику необхідно проводити в спеціалізованих відділеннях з використанням Ехо-КГ та інших методів під час вагітності та одразу після народження дитини. Одразу після пологів такій дитині необхідно призначити адекватне лікування та терміново транспортувати у високоспеціалізоване кардіохірургічне відділення. Для цього необхідна домовленість повинна бути вже готова для уникнення затримок на цьому етапі. Така етапність та використання усіх клініко-інструментальних методів підвищить шанси як на встановлення найбільш точного і раннього діагнозу так і на призначення адекватного медикаментозного лікування та вибору плану хірургічного лікування, яке є кілька етапним.

Висновки. Незважаючи на високу летальність, гібридні оперативні втручання необхідно виконувати, оскільки це єдиний шанс на порятунок цих пацієнтів.

1. Ендовскулярні оперативні втручання при СГЛВС є операціями вибору, які дозволяють підготувати пацієнта для наступного етапу лікування.
2. Ендоваскулярні втручання при СГЛВС є малотравматичними, що збільшує шанси пацієнтів малої ваги та з ускладненою анатомією на виживання не дивлячись на важкий їх стан при надходженні в стаціонар.
3. Складність оперативного втручання та невелика частота поширення серед усіх інших ВС потребує концентрувати таких хворих в одному високоспеціалізованому кардіохірургічному центрі з метою накопичення досвіду та поступовим покращенням результатів лікування у міру накопиченого досвіду.
4. Проведення подібних оперативних втручань потребує досвіду, ретельної підготовки, злагодженості на всіх етапах та усіх служб, що приймають участь у лікуванні даної категорії пацієнтів. Це діагностичної, транспортної, анестезіологічної,

хірургічної, реанімаційної та післяопераційної лікувальної і реабілітаційної.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується розробка нових методів лікування критичних вад серця, зокрема однієї з них – синдрому гіпоплазії лівих відділів серця з застосуванням гібридних оперативних втручань в поєднанні з ендоваскулярними методами.

References

1. Anosov IP, Khomatov VKh, Sodoryak NH, ta in. *Vikova fiziolohiya z osnovamy shkilnoi hihiyeny*. Navchalnyi posibnyk. Melitopol : TOV «Vydavnychyi budynok MMD», 2088. 433 s. [Ukrainian].
2. Karpenko VH, Holovenko AS, Sakalov VV, y dr. Opyt pervoy uspeshnoy operatsyi Norvud-I pry syndrome hypoplazyi levykh otdelov serdtsa. *Klinichna anatomiya ta operatyvna khirurhiya*. 2010; 9 (4): 59-62. [Russian].
3. Kuzmenko YuL, Maksymenko AV, Dovhalyuk AA, ta in. Dosvid endovaskulyarnykh vtruchan pry krytychnykh vrodzhenykh vadakh sertsya. *Sovremennaya pedyatryya*. 2013; 55 (7): 155-60. [Ukrainian].
4. Lazoryshynets VV, Truba YaP, Rudenko KV, ta in. Dosvid khirurhichnoho likuvannya syndromu hipoplaziyi livykh viddiliv sertsya. *Visnyk sertsevo-sudynnoi khirurhiyi*. 2014; 22: 179-81. [Ukrainian].
5. Lazoryshynets VV, Truba YaP, Dordyay IS, ta in. Dosvid khirurhichnoho likuvannya syndromu hipoplaziyi livykh viddiliv sertsya. *Visnyk sertsevo-sudynnoi khirurhiyi*. 2015; 23: 89-92. [Ukrainian].
6. Panichkin YuV, Ditkivskyi IO, Cherpak VM, ta in. Dosvid likuvannya krytychnykh vrodzhenykh vad sertsya transkateternym metodom. *Sertse i sudyny*. 2008; 4: 18-22. [Ukrainian].
7. Feltes TF, Bacha E, Beekman RH 3rd, Cheatham JP, Feinstein JA, Gomes AS, Hijazi ZM, Ing FF, de Moor M, Morrow WR, et al. Indications for cardiac catheterization and intervention in pediatric cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011; 123 (22): 2607-52. PMID: 21536996. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31821b1f10.
8. Noorwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med*. 1983; 308: 23-6. PMID: 6847920. DOI: 10.1056/NEJM198301063080106
9. Watson H, Rashkind WJ. Creation of atrial septal defects by balloon catheter in babies with transposition of the great arteries. *Lancet*. 1967 Feb 25; 1 (7487): 403-5. PMID: 4163885
10. Zeltser I, Menteer J, Gaynor JW, Spray ThL, Clark BJ, Kreutzer J, Rome JJ. Impact of re- coarctation following the Norwood operation on survival in the balloon angioplasty era. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1844–8. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.056.

УДК 616.12-089

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ГИПОПЛАЗИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ГИБРИДНЫМИМ МЕТОДАМИ

Иманов Елнур, Дитковский И. А., Плиска А. И., Головенко О. С., Труба Я. П., Сиромаха С. О., Лазоришинец В. В.

Резюме. Цель работы – анализ результатов применения эндоваскуляных методов лечения при синдроме гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС). Критериями отбора были диаметр восходящей аорты менее 2 мм и небольшой вес пациентов. Прооперировано 15 пациентов: 4 женского пола (26,7%) и 11 (73,3%) мужского пола. Средний возраст пациентов составил 9,1±2,4 дней, масса в среднем менее 2,24±0,14 кг. Во всех случаях проведена гибридная операция с билатеральным сужением легочной артерии, дополненая стентированием открытого артериального артериального протока как первый этап лечения. После оперативного вмешательства из 15 пациентов четверо (26,7%) были выписаны в соответствующие стационарные клиники для продолжения лечения. В результате проведенного исследования установлено, что, несмотря на высокую летальность, гибридные оперативные вмешательства необходимо выполнять, поскольку это единственный шанс на спасение этих пациентов. Эндоваскулярные оперативные вмешательства при СГЛОС это операции выбора, позволяющие подготовить пациента к следующему этапу лечения. Эндоваскулярные вмешательства при СГЛОС малотравматичны, что увеличивает шансы пациентов небольшой массы и с осложненной анатомией на выживание, несмотря на тяжелое их состояние при поступлении в стационар. Сложность оперативного вмешательства и небольшая частота распространения среди всех других врожденных пороков сердца требует концентрациии таких больных в одном высокоспециализированном кардиохирургическом центре с целью накопления опыта, и постепенным улучшением результатов лечения. Проведение подобных оперативных вмешательств требует опыта, тщательной подготовки, согласования на всех этапах и всех служб, принимающих участие в лечении данной категории пациентов: диагностической, транспортной, анестезиологической, хирургической, реанимационной и послеоперационной лечебной и реабилитационной.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, синдром гипоплазии левых отделов сердца, эндоваскулярные методы.

UDC 616.12-089

Surgical Treatment Experience of Hypoplastic Syndrome of Left Heart Parts by Hybrid Methods

Imanov E., Dytkyvskyi I., Plyska O., Golovenko O., Truba Y., Siromaha S., Lazoryshynets V.

Abstract. Treatment of critical heart defects is one of the most difficult problems in cardiovascular surgery. This is due to: the immaturity of all newborns and, in the first place, cardiovascular systems, which, moreover, are complicated by congenital heart disease (VVS); a stressful situation for the newborn, whose body has moved from the comfortable conditions of the existence of intrauterine into an independent life.

The purpose of our work is to analyze the results of the endovascular treatment methods usage in the hypoplasia syndrome of the left heart parts (CGLVS). At the same time, GGVVS is extremely difficult, complex, with various clinical and anatomical-morphological variants of the VVS, with a frequency of distribution of 4-8% among all VVS, accompanied by extremely severe course and significant mortality in the treatment and 100% in the absence of it.

*Materials and methods of research***.** The selection criteria for treatment were the ascending aorta diameter of less than 2 mm and a small mass of patients. For this time, 15 patients were operated. Among them: 4 female (26.7%) and 11 (73.3%) males; one of them was operated second time. Thus, there were only 16 surgical interventions. On the day of surgery, the average age of patients was 9.1±2.4 days (from 2 to 12 days), respectively, the weight on average less than 2.24±0.14 kg. In 11 patients, defect was diagnosed prenatally and confirmed by Echo-KG immediately after birth, in 4 cases – at birth, which allowed to be delivered immediately to the State Medical Unitary Enterprise "National Institute of Cardiovascular Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" for the provision of highly-qualified medical care. All of them have also undergone preoperative preparation for 1-10 days for the correction of systemic and pulmonary vascular resistance and blood oxygen saturation up to 80%.

Research results. In all cases, a hybrid operation with bilateral pulmonary artery (LA) suppression was supplemented with stenting of the open arterial duct (VAP) as the first stage of treatment. With this purpose as a first step: a median sternotomy was performed and pulmonary artery branches narrowed to 2.5-3.5 mm under conditions of general anesthesia and without artificial blood circulation. In the following: Step 2: implanted a stent through a puncture of the LA near the valve through which the intraducer 6F was started. Via an intraducer in LA, a stent was inserted into the cylinder in all cases except 2. In the other two cases, a self-directed stent was used. In addition, in 3 cases, such surgical intervention was supplemented by the Rashkind procedure.

In the case of repeated surgical intervention after 6 months, VAP stenting was conducted.

After surgical intervention four of 15 patients were discharged from the clinic to appropriate in-patient clinics for continued treatment. It was 26.7%. Repeated surgical intervention was accompanied by improvement of the patient's condition and he was discharged from the clinic in a satisfactory condition.

The purpose of the performed surgical interventions was to find a balance between systemic blood pressure and oxygen saturation in arterial blood: systolic systemic blood pressure of about 70-80 mmHg and above, saturation of blood with oxygen – 85-90%. If the saturation was higher and the pressure was lower than the LA was allowed to reach the specified parameters.

The causes of fatal cases were: sepsis – 2 cases, stent thrombosis and aneurysm of the aorta, which led to coronary insufficiency – 4, endothelialization of the stent, which in turn led to the overlap of the aneurysm of the aorta and coronary blood flow with the overlap of the entrance coronary arteries with coronary insufficiency due to the overlap of the isthmus – 1, perforation of the LP in the Rashkind procedure – 1 case, surgical bleeding – 1. In all other cases, there were complicated rhythm disturbances, complete AB blockade, and cardiovascular insufficiency. This is a transient AB block with a decrease in hemodynamics, 1 is supraventricular tachycardia.

Conclusions. Despite the high fatality, hybrid surgery should be performed as it is the only chance to rescue the patients. Endovascular surgical interventions with CGLVS are selective operations that allow the patient to prepare for the next stage of treatment. Endovascular interventions in the GVLDC are less-traumatic, which increases the chances of patients with a low weight and complicated anatomy to survive despite their severe state when inpatient. The complexity of surgical intervention and the low incidence among all other AUs need to concentrate such patients in one highly specialized cardiac surgery center in order to accumulate experience and gradually improve the treatment outcomes with lessons learned. The conduct of such surgical interventions requires experience, thorough preparation, coherence at all stages, and all services involved in the treatment of this category of patients. It is diagnostic, transport, anesthetic, surgical, resuscitation and postoperative medical and rehabilitation.

Keywords: congenital disease, hypoplastic left heart syndrome, endovascular methods.

Стаття надійшла 12.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.061
УДК 612.143:616-07

Ісаєва І. М., Кармазіна І. С., Маракушин Д. І., Глоба Н. С.

АНАЛІЗ ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАНУ ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПОТЕНЗІЄЮ

Харківський національний медичний університет

Кафедра фізіології

inisaeva@ukr.net

Психофізіологічні фактори та особливості здатні суттєво впливати на діяльність основних систем організму та в першу чергу ССС, при цьому дуже важливо розуміти ієрархічну вертикаль регулювання артеріального тиску, тому в даній роботі ми проводили аналіз наступних показників: психічних станів за Айзенком, стану інтегративних функцій мозку та особливостей основних нервових процесів, з метою оцінки та характеристики повноти сприйняття, швидкості та якості.

Метою дослідження було вивчення особливостей психофізіологічного стану осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією.

Отримані результати дозволили виявити, що обстежені з артеріальною гіпотензією витрачали більш часу на виконання завдань однакової складності та гіршою ефективністю, ніж особи контрольної групи, що характеризується переважанням процесів гальмування. Низькі показники швидкості центральної обробки інформації збігаються та достовірно пов'язані з низькими значеннями функціональної рухливості та сили нервових процесів.

Ключові слова: артеріальна гіпотензія, психофізіологічний стан, основні нервові процеси, гальмування, збудження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане у межах тематики кафедри фізіології Харківського національного медичного університету «Вивчення індивідуально-типологічних особливостей адаптації людини до інтелектуальних та фізичних навантажень», № державної реєстрації 0112U001821.

Вступ. В останній час спостерігається тенденція до збільшення поширеності гіпотензивних реакцій у осіб молодого віку [1-3]. Проте з'ясуванню механізмів розвитку артеріальної гіпотензії приділяється значно менша увага, ніж дослідженню патогенезу гіпертонічної хвороби.

Адаптація до комплексу нових факторів, що впливають на організм, являє собою складний багаторівневий соціально-психофізіологічний процес та супроводжується значним напруженням компенсаторно-пристосувальних механізмів, що провокує високий ризик порушення здоров'я [4-7]. Відомо, що психофізіологічні фактори та особливості здатні суттєво впливати на діяльність основних систем організму та в першу чергу ССС, при цьому дуже важливо розуміти ієрархічну вертикаль регулювання артеріального тиску, тому в даній роботі ми проводили аналіз наступних показників: психічних станів за Айзенком, стану інтегративних функцій мозку та особливостей основних нервових процесів, з метою оцінки та характеристики повноти сприйняття, швидкості та якості.

Мета дослідження. Вивчити особливості психофізіологічного стану осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією (на прикладі студентів-медиків).

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 128 осіб молодого віку (студенти 2-го курсу ХНМУ) віком 17–21 років. Контрольну групу склали 50 практично здорових осіб, які не мали ніяких тяжких захворювань та були віднесені до основної групи. Розподіл осіб по групам спостереження проводили згідно до експертної оцінки ф.086/о, ф.025/о, протоколів щорічних комплексних медичних оглядів, анкетування та 3-кратним вимірюванням артеріального тиску. Згідно до результатів комплексного обстеження всіх осіб, які досліджувалися, поділено на 2 групи спостереження у залежності від частоти, прояву і виразності скарг; а також рівня артеріального тиску. У групах спостереження переважали дівчини, відношення дівчат до юнаків наближується до 6:1.

Для вивчення оцінки психічних станів, таких як конфліктність, ригідність, фрустрованість та тривожність було застосовано тест «Самооцінка психічних станів» за Айзенком [8], який відповідає вимогам до психологічних тестів і характеризується надійністю, валідністю, стандартизацією, простий у виконанні та не вимагає багато часу для виконання, тобто не сприяє розвитку втоми та неадекватності відповідей. Питання №1–10 – характеризують тривожність, де 0–7 балів – тривожність відсутня; 8–14 балів – тривожність середня, 15–20 балів – тривожність висока. Питання №11–20 – характеризують фрустрацію; де 0–7 балів – висока самооцінка, 8–14 балів – середній рівень, але фрустрація має місце;

15–20 балів – низька самооцінка. Питання №21–30 – відображують конфліктність, де 0–7 балів – спокій, здержаність; 8–14 балів – середній рівень конфліктності, 15–20 балів – виражена конфліктність. Питання №31–40 – характеризують ригідність, де 0–7 балів – ригідності немає, 8–14 балів – середній рівень, 15–20 балів – виражена ригідність.

Для визначення стану інтегративних функцій мозку та особли-востей основних нервових процесів застосовано комп'ютерну програму, де вивчали тривалість індивідуальних хвилин (ТІХ, хв, вимірювали секундоміром), час сенсомоторної реакції (СМР, с), зорову перцепцію (ЗП %), час визначення ЗП (ЧВЗП, с); помилку (ПВЦВФ, мм) і час визначення центру ваги фігури (ЧВЦВФ, с); помилку визначення кількості фігур (ПВК, %) використовували для оцінки швидкості та якості прийняття рішення, повноти та якості короткочасної пам'яті; помилку відмірювання часу (ПВЧ, %) для оцінки співвідношення основних процесів у ЦНС, розраховували за формулою: ПВЧ = (ТІХ*100/60) –100, де ТІХ – тривалість індивідуальної хвилини, (с). Помилку ЗП (ПЗП, %) розраховували за формулою: ПЗП=100–ЗП.

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Результати дослідження та їх обговорення. З метою визначення особливостей психічного стану обстежених прове-дено тестування за Айзенком. Виявлено, що у стані спокою в обстежених КГ показник тривожності (ПТ) характеризуються як середній рівень прояву. Подальший аналіз результатів тестування у групах дослідження дозволив виявити наступне: в осіб ПАГ окрім ПФ, який відповідає середньому рівню, усі показники свідчать про відсутність зайвої тривожності, конфліктності та ригідності. У обстежених групи ВАГ виявлено, що ПТ, ПФ та ПК також як в осіб ПАГ свідчать про відсутність зайвої тривожності, конфліктності та ригідності, але ПР характеризуються середнім рівнем.

Таким чином, аналіз психічного стану обох груп спостереження дозволив виявити, показник підсумкової тривожності у осіб ПАГ, характер-ризується як помірний рівень, у осіб ВАГ – як низький рівень прояву тривожності, що корелює з показником АТсер, де чим нижче рівень АТсер, тим нижче рівень тривожності.

Для дослідження індивідуальних психофізіологічних відмінностей використовували комп'ютерну програму тестування, яка спрямована на визначення індивідуально-типологічних властивостей вищих інтегративних функцій мозку та особливостей основних процесів: пам'яті, уваги, функціональної рухливості (ФРНП) та сили нервових процесів (СНП) та швидкість центральної обробки інформації (ШЦОІ). При аналізі показників у групах дослідження виявлено, що у обстежених ПАГ тривалість індивіду-альної хвилини (ТІХ) на 10 % більш, ніж ТІХ у обстежених КГ та помилка вимірювання часу (ПВЧ) – 9 %, але у осіб КГ ПВЧ дорівнює 1 %. Не виявлено достовірної різниці сомато-сенсорної реакції (СМР) у осіб ПАГ та КГ, де час СМР склав 0,2 с. При аналізі зорової перцепції (ЗП) у обстежених ПАГ зазначено, що показник ЗП складає 63 %, але в осіб КГ 69 %, де відхилення – 5 %, помилка зорової перцепції (ПЗП) у осіб ПАГ складає 36 %, але у осіб КГ – 31 %, де відхилення показника – 5 %.

При аналізі часу визначення ЗП виявлено, що обстежені ПАГ витра-чали більш часу у порівнянні з КГ, де відхилення складає – 77 %, при цьому обстежені ПАГ витрачали на завдання більш часу (68,4 с), але помилка ЗП теж більш, ніж у обстежених КГ. При аналізі помилки вимірювання центру ваги фігури (ПВЦВФ) виявлено, що помилка на 73 % більш ніж в осіб КГ. При цьому, обстеженні ПАГ та КГ витрачали на завдання практично однаковий час (10,6 с та 10,8 с відповідно). Також при аналізі помилки визначення кількості (ПВК) виявлено відхилення показника являє 117 %, при цьому у осіб ПАГ помилка дорівнює 20 %, у КГ – 9 %.

Аналіз результатів тестування осіб ВАГ дозволив виявити, що ТІХ на 20 % більш, ніж у осіб КГ та ПВЧ – 19 %, де різниця у порівнянні з ПАГ складає 10 % та з обстеженими КГ – 18 %.

При аналізі зорової перцепції виявлено, що у обстежених ВАГ результат завдання гірше ніж у осіб КГ, при цьому ЗП складає 58 % та відхилення – 11 %, де різниця помилки – 11 %. Обстежені ВАГ, також як ПАГ, витрачали більш часу на завдання ніж особи КГ, де різниця часу склала 42 %. При аналізі ПВЦВФ та ЧВЦВФ зазначено, що особи ВАГ на завдання витрачали часу на 19 % менш, але, при цьому, ПВЦВФ складає 107 %. Також спостерігається різниця у виконанні завдання ПВК між групами обстеження, де у осіб ВАГ, у порівнянні з КГ, помилка складає 163 %.

Таким чином, дослідження інтегративних функцій мозку та основних нервових процесів дозволяє виявити, що обстежені ПАГ та ВАГ витрачали більш часу на виконання завдань однакової складності та гіршою ефектив-ністю, ніж особи КГ, що характеризується переважанням процесів гальмування [9, 10]. Низькі показники ШЦОІ збігаються та достовірно пов'язані з низькими значеннями ФРНП та СНП.

Висновки. Низький рівень артеріального тиску корелює з низькими значеннями функціональної рухливості та сили нервових процесів, з переважанням процесу внутрішнього гальмування.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях планується провести аналіз залежності особливостей психофізіологічного стану та адаптації до фізичних навантажень різної складності в осіб молодого віку з артеріальною гіпотензією.

References

1. Abdrakhmanova AY, Tsybulkyn NA. Arteryalnaya gypotenzyya v klynycheskoy praktyke. *Vestnyk sovremennoy klynycheskoy medytsyny*. 2013; 6 (1): 20-4. [Russian].
2. Buryak VN, Makhmutov RF. Osobennosty sosudystogo tonusa u detey s arteryal-noy gypotenzyey. *Sovremennaya pedyatryya*. 2011; 1: 89-91. [Russian].
3. Kaloeva ZD, Bryn VB, Dzylykhova KM, y dr. Vozrastnaya dynamyka pokazateley tsentralnoy y regyonalnoy gemodynamyky u detey y podrostkov s pervychnoy arteryalnoy gypotenzyey. *Kubanskyy nauchnyy medytsynskyy vestnyk.* 2011; 6: 60-4. [Russian].
4. Agadzhanyan NA, Baevskyy RM, Berseneva AP. *Problemy adaptatsyy y uchenye o zdorove: uchebnoe posobye.* M : Yzd-vo RUDN, 2006. 284 s. [Russian].
5. Zynchenko EK. Adaptatsyonnyy rezerv organyzma bolnykh s vegetatyvnymy narushenyyamy v strukture posttravmatycheskogo y khronycheskogo vospalytelnogo porazhenyya tsentralnoy nervnoy systemy na fone snyzhenyya systemnogo arteryalnogo davlenyya. Chast 2. *Mizhnarodnyy nevrologichnyy zhurnal*. 2015; 3 (73): 43-51. [Russian].
6. Zynchenko EK. Osobennosty vegetatyvnogo reagyrovanyya bolnykh arteryalnoy gypotonyey razlychnoy etyologyy. *Klinichna ta eksperymentalna patologiya*. 2012; XI, (3/41): 43-51. [Russian].
7. Zynchenko EK, Zakrutko LY, Sheptun AN. Costoyanye tserebralnogo krovotoka na fone arteryalnoy gypotonyy razlychnoy etyologyy. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi*. 2013; 1 (25): 33-40. [Russian].
8. Ayzenk G. *Novye IQ testy*. M : EKSMO, 2003. 192 s. [Russian].
9. McCubbin JA, Merritt MM, Sollers JJ 3rd, Evans MK, Zonderman AB, Lane RD, Thayer JF. Cardiovascular-emotional dampening: the relationship between blood pressure and recognition of emotion. *Psychosom Med*. 2011 Nov-Dec; 73 (9): 743–50. PMID: 22042880. PMCID: PMC3210914. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318235ed55.
10. Tucker P, Pfefferbaum B, Jeon-Slaughter H, Khan Q, Garton T. Emotional stress and heart rate variability measures associated with cardiovascular risk in relocated Katrina survivors. *Psychosom Med.* 2012 Feb-Mar; 74 (2): 160-8. PMID: 22286851. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318240a801.

УДК 612.143:616-07

АНАЛИЗ ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИЕЙ

Исаева И. Н., Кармазина И. С., Маракушин Д. И., Глоба Н. С.

Резюме. Психофизиологические факторы и особенности способны существенно влиять на деятельность основных систем организма, и в первую очередь ССС, при этом очень важно понимать иерархическую вертикаль регулирования артериального давления, поэтому в данной исследовательской работе мы проводили анализ следующих показателей: самооценка психического состояния по Айзенку, состоянию интегративных функций мозга и особенностей основных нервных процессов, с целью оценки и характеристики полноты восприятия, скорости и качества обработки информации.

Целью данного исследования было изучение особенностей психофизиологического состояния лиц молодого возраста с артериальной гипотензией.

Полученные результаты позволили выявить, что обследованые с артериальной гипотензией тратили больше времени на выполнение заданий одинаковой сложности и показували худшую ефективность, чем лица контрольной группы, что, по нашому мнению, характеризуется преобладанием процессов торможения. Низкие показатели скорости центральной обработки информации совпадают и достоверно связаны с низкими значениями функциональной подвижности и силы основних нервных процессов.

Ключевые слова: артериальная гипотензия, психофизиологическое состояние, основные нервные процессы, торможение, возбуждение.

UDC 612.143:616-07

Psychophysiological Condition Examination of Young People with Arterial Hypotention

Isaeva I. N., Karmazina I. S., Marakushin D. I., Hloba N. S.

Abstract. Psychophysiological factors and features can significantly affect the activity of the body's main systems, especially the cardiovascular system. Thus it is very important to understand the hierarchical vertical of the blood pressure regulation. The purpose of this research is to examine the following indicators: self-assessment of the mental state using Eysenck personality test, the state of integrative functions of brain and

basic features of nerve processes with the aim to assess and characterize the completeness of perception, speed and quality of information processing.

The aim of this study is to analyze main characteristics of the psychophysiological condition of young people with arterial hypotension.

The obtained results enable us to reveal that the subjects with arterial hypotension spent more time performing the tasks of equal complexity and showed a worse efficiency than the persons of the control group, which, in our opinion, is characterized by the predominance of inhibition processes. Low speed rates of central processing of information coincide and reliably associated with low values of functional mobility and strength of the main nervous processes.

Conclusion. Low blood pressure correlates with low values of functional mobility and strength of nervous processes, with predominance of the process of internal inhibition.

Keywords: arterial hypotension, psychophysiological condition, main nervous processes, inhibition, excitation.

Стаття надійшла 21.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.065
УДК 616.69-008.33

Книгавко О. В.

РЕЗУЛЬТАТИ ІМПЛАНТАЦІЇ ГЕЛЮ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ ПІД СЛИЗУВАТУ ГОЛІВКИ СТАТЕВОГО ЧЛЕНА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДЧАСНОЇ ЕЯКУЛЯЦІЇ

Харківський національний медичний університет

tatyana.torak@gmail.com

В статті наведено результати застосування ін'єкцій гелю гіалуронової кислоти в голівку статевого члена для лікування передчасної еякуляції.

В 2007–2017 рр. в КЗОЗ «ОКЦУН ім. В.І. Шаповала» проведено дослідження 849 пацієнтів с передчасною еяколяцією, яким під слизувату голівки та вуздечку статевого члена вводилося 2 мл гелю гіалуронової кислоти, що повільно розсмоктувався протягом 9-12 місяців. Через проміжки часу від 1 до 18 місяців проводилося дослідження ефективності процедури, що досліджувалася в збільшенні ІВЛІ, задоволенні статевим актом, збереженні результату.

Тривалість статевого акту значимо і стабільно зростало по відношенню до початкового значення з 1 по 6 місяць після імплантації гелю гіалуронової кислоти. У більшості пацієнтів спостерігалося збільшення ІВЛІ майже у 6 разів (до 5 хвилин), яке поступово зменшувалося і через 18 місяців складало в середньому 138,7±71,5 с. Відповідно задоволеність статевим контактом в строки до 9 місяців була 91,2%, а потім зменшувалася до 49% через 18 місяців.

Таким чином, застосування ін'єкцій гелю гіалуронової кислоти є відносно ефективним, зворотнім методом лікування протягом 9-12 місяців, після чого його ефективність падає до 49%. Зважаючи на високу ціну європейського оригінального гелю, ця методика має обмежену кількість респондентів і рекомендована лише для пацієнтів з середньою важкістю ПЕ або, як першу спробу малоінвазивних методик у пацієнтів, що вагаються зробити мікрохірургічну денервацію голівки.

Ключові слова: передчасна еякуляція, ін'єкція гелю гіалуронової кислоти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами. Робота виконувалася згідно НДР кафедри урології, нефрології і андрології Харківського національного медичного університету «Обгрунтування методології відновлення сексуального та фертильного здоров'я чоловіків з еякуляторними порушеннями», № держ. реєстрації 0113U002275.

Вступ. Статева функція має велике значення в психічному, соматичному здоров'ї чоловіка та істотно впливає на його особисту самооцінку та соціальну функцію. Оргазм і еякуляція є кульмінацією статевого акту, і найбільш важливими елементами статевого життя подружжя. Відповідно, при постійній розбіжності у сексуальних партнерів оргазму можуть починатися міжособові проблеми, які призводять до погіршення внутрішньосімейного клімату аж до розлучення. Так саме еякуляторні розлади найбільш часто є причиною розлучень і розривів відносин [16, 18] Цьому також сприяє те, що розлади еякуляції спостерігаються переважно у молодих чоловіків і проявляються в перші ж дні початку спільних відносин; в той час як еректильна дисфункція розвивається, як правило, у віці старше 50 років, коли пара має сім'ю, дітей, матеріальні та соціальні цінності, звичку один до одного. Відповідно сексуальні проблеми в старшому віці, як правило не призводять до розпаду шлюбу [11].

Передчасна еякуляція – стійке (що відбувається більш ніж в 50% випадків) настання оргазму і еякуляції у чоловіка до настання оргазму у жінки, що призводить до відчуття психологічного та /чи сексуального незадоволення одного чи обох партнерів [9]. Це досить поширене захворювання, яким за даними різних авторів страждає від 25 до 40% чоловіків [2, 5, 13]. За МКХ-10 це захворювання має код F-52.4, що мов би відносить його до неврологічних чи психічних порушень, тому що останні 60 років його лікуванням традиційно займалися психіатри, сексопатологи, невропатологи [8,15]. В інших роботах нами та іншими вченими показано, що в етіопатогенезі ПЕ не менше значення мають урологічні причини, а в лікуванні у наш час найвищу ефективність мають малоінвазивні маніпуляції та мікрохірургічні методи, що виконуються урологами [3, 10, 12, 17].

Дуже багато суперечок серед вчених, що займаються цією проблемою, який час статевого

контакту (від введення статевого члена до піхви до настання оргазму – intravaginal ejaculation latent time (IELT)) вважати нормальним, а який передчасною еякуляцією, бо тут має суб'єктивна оцінка обох партнерів [4]. Зрозуміло, що якщо жінка збуджена попередніми пестощами, чи має відповідний психологічний настрій настання оргазму через хвилину принесе обом коханцям задоволення, і навпаки 10 хвилинний статевий контакт, що багатьма вченими вважається варіантом норми може не призвести до оргазму у жінки та викликати незадоволення партнерів.

Згідно ряду досліджень еякуляція і оргазм у молодого здорового чоловіка при контакті з новою партнеркою, як правило, виникає через 2,5-3 хвилини, у той час як для досягнення оргазму у жінки їй необхідно 7-10 хвилин. Лише при подальших статевих контактах при звикання один до одного в цій парі настає подовження часу до еякуляції у чоловіка (так званий ефект Куліндж) і прискорення оргазму у жінки, в результаті чого спільний оргазм відбувається через 5-7 хвилин після інтроекції. Коли ж ця синхронізація не відбувається й переважно еякуляція у чоловіка відбувається раніше за жінку розвивається стійкий синдром передчасної еякуляції.

Незважаючи на великий арсенал методів проблема лікування ПЕ є вельми актуальною, бо призначення дапоксетину (який є основною рекомендацією Європейського товариства з сексуальної медицини) підходить не всім пацієнтам, та викликає ряд побічних дій: головний біль, тремор, еректильну дисфункцію, дезорієнтацію. Одним з найбільш ефективним методів лікування є використання мікрохірургічної денервації голівки, але це оперативний й малозворотній метод, тому значна частина пацієнтів шукає менш інвазивний та більш зворотній метод лікування. Таким малоінвазивним методом є введення філера – гелю гіалуронової кислоти під слизувату голівки статевого члена [1, 14, 20]

Першу імплантацію гелю гіалуронової кислоти (філера) під слизувату гландулярних частини пеніса здійснили у 2003 році J.J. Kim та співавтори. Впровадження зазначеної субстанції було виконано 187 чоловікам, незадоволених малими розмірами голівки статевого члена з метою збільшення останньої. Дослідники відзначили у всіх пацієнтів гарний естетичний результат, але при цьому, практично всі з них повідомили про зниження чутливості гландулярних частин пенісу, що супроводжувалося збільшенням тривалості коїтусу. Проаналізувавши причини подібного побічного ефекту, автори дійшли до висновку, що підшкірне введення філера роз'єднує кінцеві гілки тильних нервів статевого члена і шкірні чутливі рецептори, створюючи між ними «гелеву подушку». Виходячи з цього, дослідники прийняли рішення застосувати імплантацію гелю гіалуронової кислоти під шкіру голівки статевого члена при обговорюваному сексуальному порушенні [6, 19].

Вивчення впливу ін'єкційного введення філера було проведено на прикладі 65 пацієнтів з первинною формою прискореного сім'явиверження. Через 6 місяців після імплантації інтравагінальниий латентний інтервал хворих збільшився з 96,5 ± 52,32 до 281,9 ± 93,2 секунд ($p < 0,01$). Задоволеними динамікою еякулят орної функції були 75% пацієнтів. Побічних ефектів, за винятком незначної аргументації голівки статевого члена, не відзначено [7].

Таким чином, поодинокі публікації дозволяють припускати ефективність і відносну безпеку імплантації гелю гіалуронової кислоти під шкіру гландулярних частини пеніса у хворих первинним передчасним сім'явиверженням. Однак, стійкість лікувального ефекту зазначеного методу вимагає додаткового уточнення.

Тому **метою** даного **дослідження** стало визначення ефективності введення гелю гіалуронової кислоти для лікування ПЕ у середньо та довгостроковій перспективі.

Матеріали та методи дослідження. В 2007-2017 рр. в КЗОЗ «ОКЦУН ім. В.І. Шаповала» проведено дослідження 849 пацієнтів с передчасною еякуляцією. В даній виборці досліджувалися результати діагностики та лікування 49 пацієнтів з ПЕ та інтравагінальним латентим інтервалом (ІВЛІ) менше 1 хвилини. Із застосуванням перильної біотезіометрії, сбора сексуального анамнезу, а також використання шкали Гамильтона відокремлено групу пацієнтів з пенільною гіперчутливістю та відсутністю або невиразністю психоневрологічних проблем. Цім пацієнтам під слизувату голівки та вуздечку статевого члена вводилося 2 мл гелю гіалуронової кислоти, що повільно розсмоктувався протягом 9-12 місяців. Перед введенням проводилася місцева анестезія гелем Емла і через 30-40 хвилин вводився гель. Ми рекомендували пацієнтам розпочинати статеве життя через 3 дні після імплантації коли гель поширився під слизуватою оболонкою голівки. Через проміжки часу від 1 до 18 місяців проводилося дослідження ефективності процедури, що досліджувалася в збільшенні ІВЛІ, задоволенні статевим актом, збереженні результату.

Дослідні пацієнти, як правило, були незадоволеними застосуванням місцевих анестетиків або призначенням дапоксетину, тому, в якості наступного методу лікування ПЕ на вибір було запропоновано виконання підслизуватого введення

гіалуронової кислоти в гландулярну частину пенісу та під вуздечку. При цьому з кожним пацієнтом була проведена бесіда, під час якої пояснювали технічні особливості запропонованих лікувальних методик, наводилися відомості щодо їх ефективності та безпеки.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати досліджень та їх обговорення. В результаті імплантацію гелю гіалуронової кислоти під місцевої анестезією обрали 49 хворих на ПЕ. Причини, що спонукали до такого рішення, представлені в **таблиці 1.**

Таблиця 1 – Причини обрання імплантації гелю гіалуронової кислоти пацієнтами з ПЕ (n =49)

Причини	Кількість хворих на ПЕ	
	Абс.	%
Прийнятна ступінь інвазивності процедури	18	36,7
Відсутність візуальних наслідків операції зважаючи збереження крайньої плоті і неможливості формування післяопераційних рубців	7	14,3
Оборотність змін чутливості головки статевого члена і еякуляторної функції	11	22,4
Прийнятна вартість	13	26,5

При цій методиці гель гіалуронової кислоти (Juviderm (R)) з річним терміном біодеградації у кількості 2 мл вводили під слизову оболонку голівки статевого члена в ділянці навколо уретральних бугорків, вуздечки та по верхньому півколу (**рис.**) Зрозуміло, що пацієнтам з вкороченою вуздечкою, цей метод не застосовувався, бо введений гель ще більше натягує вуздечку, що може призвести до вкорочення часу до еякуляції.

Таким чином, хворі на ППЕ в основному (36,7%) пояснювали свій вибір ін'єкційним характером гландулярних імплантації філера, що обумовлює прийнятний рівень інвазивності процедури і дозволяє не сприймати її як операцію.

Відомості щодо кількості пацієнтів з нормалізованою еякуляторною функцією за даними щомісячного анкетування за опитувальником КПЕ проведеного протягом 1,5 років після імплантації гелю гіалуронової кислоти, наведені в **таблиці 2**.

Рис. Ін'єкція гелю гіалуронової кислоти під вуздечку статевого члена.

Таблиця 2 – Ефективність підшкірного введення гелю гіалуронової кислоти в головку статевого члена при ПЕ протягом 18 місяців після процедури (n =49)

Час, що минув з моменту гелевої імплантації	Число пацієнтів з нормальною еякуляторной функцією за даними анкетування по КПЕ		P (до показника за 1-й місяць)
	Абс.	%	
1 місяць	45	91,8	1
3 місяця	45	91,8	1
6 місяців	45	91,8	1
9 місяців	37	75,5	0,043*
12 місяців	30	61,2	0,028*
15 місяців	24	49,0	0,019*
18 місяців	24	49,0	0,019*

Примітка: *- статистично достовірні відмінність від показника за 1-й місяць.

Таким чином, починаючи з 9-го місяці після гелевою ін'єкції під слизувату голівки статевого члена відзначено суттєве зменшення числа пацієнтів з нормальною еякуляторною функцією. В той час як стабілізація кількості пацієнтів, позбавлених від ППЕ, сталася через 15 місяців від моменту імплантації. Кінцева ефективність процедури (через 1,5 року) відзначена у 49% оперованих.

Динаміка ІВЛІ в ті ж самі терміни спостереження наведена в **таблиці 3.**

Аналізуючи отримані дані, можна відзначити, що тривалість статевого акту значимо і стабільно зростає по відношенню до початкового значення з 1 по 6 місяць після імплантації гелю гіалуронової кислоти. Однак починаючи з 9 по 15 місяці ІВЛІ достовірно знижується щомісяця, що, очевидно, обумовлено термінами біодеградації філера. З 15 місяця до моменту закінчення спостереження

Таблиця 3 – ІВЛІ у строки спостереження до 18 місяців після гландулярної імплантації філера при ПЕ (n=49)

Контрольні періоди до і після гландулярних гелевою імплантації	ІВЛІ, секунди	P (до вихідного показника)
Первинний показник	52,4 ± 14,7	1
Через 1 місяць	306,7 ± 39,5	<0,001*
Через 3 місяця	309,1 ± 43,2	<0,001*
Через 6 місяців	307,7 ± 42,1	<0,001*
Через 9 місяців	265,9 ± 59,8	<0,001*
Через 12 місяців	182,6 ± 69,3	<0,001*
Через 15 місяців	153,5 ± 72,3	<0,001*
Через 18 місяців	138,7 ± 71,5	<0,001*

Примітка: * - статистично достовірна відмінність від початкового показника.

(через 1,5 року після втручання) знову настає стабілізація тривалості коїтусу, що можна трактувати як кінцеві результати лікування ППЕ у зв'язку з повною біодеградацієюгелевої субстанції.

Всі 25 (100%) досліджуваних, що негативно оцінили результати лікування, в якості основної причини своєї відповіді вказали наявність рецидиву захворювання. Зазначеним хворим з урахуванням тактично обґрунтованого підходу на вибір були запропоновані: повернення до локальної терапії місцевими анестетиками, повторна імплантація гелю гіалуронової кислоти під слизувату гландулярної частини пеніса або селективна пенільна денервація. На зазначені види лікування погодилися 13 (52%), 6 (24%) і 2 (8%) пацієнтів, відповідно. Від усіх видів лікувальних заходів відмовилися 4 (16%) хворих. З 19 пацієнтів, які утрималися від повторної гландулярної імплантації філера, в 14 (73,7%) спостереженнях в якості основної причини негативного рішення була достатньо висока вартість операції, що обумовлювалася вартістю оригінального гелю гіалуронової кислоти (вартість 1 мл Juviderm біля 100 Євро, для цієї методики потрібно ввести 2 мл гелю).

Висновки. Застосування ін'єкцій гелю гіалуронової кислоти є відносно ефективним, зворотнім методом лікування протягом 9-12 місяців, після чого його ефективність падає до 49%. Зважаючи, на високу ціну європейського оригінального гелю, ця методика має обмежену кількість респондентів і рекомендована лише для пацієнтів з середньою важкістю ПЕ або, як першу лінію малоінвазивних методик, у пацієнтів, що вагаються зробити пенільну селективну нейротомію.

Перспективи подальших досліджень. Перспективою наших подальших досліджень стане визначення стійкості та довготривалості імплантації гелю гіалуронової кислоти під шкіру гландулярних частини пеніса у хворих первинним передчасним сім'явиверженням.

References

1. Abdallah H, Abdelnasser T, Hosny H, Selim O, Al-Ahwany A, Shamloul R. Treatment of premature ejaculation by glans penis augmentation using hyaluronic acid gel: a pilot study. *Andrologia*. 2012; 44 Suppl 1: 650-3. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01244.x
2. Althof SE, McMahon CG, Waldinger MD, Serefoglu EC, Shindel AW, Adaikan PG, Becher E, Dean J, et al. An update of the International Society of Sexual Medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation (PE). *J Sex Med* 2014; 11: 1392-422. DOI: 10.1111/jsm.12504
3. Atan A, Basar M, Tuncel A, _Ferhat M, _Agras K, Tekdogan U. Comparison of efficacy of sildenafil -only, sildenafil plus topical EMLA crem, and topical EMLA-crem-only in treatment of premature ejaculation. *Urology*. 2006; 67: 388-91. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2005.09.002
4. Chen J, Kern-Paz G, Bar-Yoser Y, _Matzkin H. The role of phosphodiesterase type 5 inhibitors in the management of premature ejaculation: a critical analysis of basic science and clinical data *Eur Urol*. 2007; 52: 1331–9. DOI:10.1016/j.eururo.2007.08.005
5. Donatucci C. Etiology of ejaculation and pathophysiology of premature ejaculation. *J Sex Med*. 2006; 3 (4): 303–8. DOI:10.1111/j.1743-6109.2006.00305.x
6. Kim JJ, Kwak TI, Jeon BG, Cheon J, Moon DG. Human glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel. *Int J Impot Res*. 2003; 15 (6): 439-43. DOI:10.1038/sj.ijir.3901044
7. Kwak TI, Jin MH, Kim JJ, Moon DG. Long-term effects of glans penis augmentation using injectable hyaluronic acid gel for premature ejaculation. *Int J Impot Res*. 2008; 20 (4): 425-8. doi: 10.1038/ijir.2008.26
8. Lee J. Potential Risks for the Off-Label Use of SSRIs in Premature Ejaculation (CME). *J Sex Med*. 2010; 7 (8): 2622–4. DOI:10.1111/j.1743-6109.2010.01945.x
9. Masters W, Johnson V. Premature ejaculation. Masters WH, Johnson VE eds, *Human Sexual Inadequacy*. Boston MA: Little, Brown and Co, 1970.
10. McMahon C, Althof S, Waldinger M, _Althof SE, _Shindel A, Adaikan G, _Becher EF, Dean J, et al. An evidence-based definition of lifelong premature ejaculation: report of the International Society for Sexual Medicine (ISSM) ad hoc committee for the definition of premature ejaculation. *J Sex Med*. 2008; 5 (7): 1590–606. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.00901.x

11. Montorsi F, Adaikan G, Becher E, Giuliano F, Khoury S, Lue TF, Sharlip I, Althof SE, Andersson KE, Brock G, Broderick G, et al. Summary of the recommendations on sexual dysfunctions in men. *J Sex Med.* 2010; 7 (11): 3572–88. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02062.x
12. Moon du G, Kwak TI, Kim JJ. Glans Penis Augmentation Using Hyaluronic Acid Gel as an Injectable Filler. *World J Mens Health*. 2015; 33 (2): 50-61. doi: 10.5534/wjmh.2015.33.2.50
13. Rowland D. Penile sensitivity in men: a composite of recent findings. *Urology*. 1998; 52 (6): 1101–5.
14. Salonia A, Maga T, Colombo R, Scattoni V, Briganti A, Cestari A, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F. A prospective study comparing paroxetine alone versus paroxetine plus sildenafil in patients with premature ejaculation. *J Urol.* 2002; 168 (6): 2486–9. DOI:10.1097/01.ju.0000038337.86140.16
15. Schuster T, Ohl D. Diagnosis and treatment of ejaculatory dysfunction. *Urol Clin North America*. 2002; 29 (4): 939–48.
16. Symonds T, Roblin D, Hart K, Althof S. How does premature ejaculation impact a man s life? *J Sex Marital Ther*. 2003; 29: 361-70. DOI:10.1080/00926230390224738
17. Waldinger M. Towards evidenced based drug treatment research on premature ejaculation: a critical evaluation of methodology. *J Impot Res.* 2003; 15 (5): 309–13. DOI:10.1038/sj.ijir.3901023
18. Wespes E, Amar E, Eardley I, et al. *Guidelines on Male Sexual Dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation*. EAU Guidelines. 2011; p 4–47.
19. Zhang H, Zhang C, Li X, Fu ZZ, Chen ZY. Dorsal penile nerves and primary premature ejaculation. *Chinese Medical Journal.* 2009; 122 (24): 3017–9.
20. Lesovoy VN, Knigavko AV, Arkatov AV, Savenkov VI, Kartavtsev AV. Maloinvazivnye metody lecheniya eyakulyatornykh rasstroystv. *Zdorove muzhchiny*. 2015; 2: 87-91. [Russian].

УДК 616.69-008.33

РЕЗУЛЬТАТЫ ИМПЛАНТАЦИИ ГЕЛЯ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПОД СЛИЗИСТУЮ ГОЛОВКИ ПОЛОВОГО ЧЛЕНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ЭЯКУЛЯЦИИ

Книгавко А. В.

Резюме. В статье приведены результаты применения инъекций геля гиалуроновой кислоты в головку полового члена для лечения преждевременной эякуляции.

В 2007-2017 гг. в КУОЗ «ОКЦУН им. В.И. Шаповала» проведено исследование 849 пациентов с преждевременной эякуляцией, которым под слизистую головки и уздечку полового члена вводилось 2 мл геля гиалуроновой кислоты, которій медленно рассасывался в течение 9-12 месяцев. Через промежутки времени от 1 до 18 месяцев проводилось исследование эффективности процедуры, исследовалась в увеличении ИВЛИ, удовлетворении половым актом, сохранении результата.

Продолжительность полового акта значимо и стабильно увеличивалось по отношению к исходному значению с 1 по 6 месяц после имплантации геля гиалуроновой кислоты. У большинства пациентов наблюдалось увеличение ИВЛИ почти в 6 раз (до 5 минут), постепенно уменьшалось и через 18 месяцев составляло в среднем 138,7±71,5 с. Соответственно удовлетворенность половым контактом в сроки до 9 месяцев была 91,2%, а затем уменьшалась до 49% через 18 месяцев.

Таким образом, применение инъекций геля гиалуроновой кислоты является относительно эффективным, обратимым методом лечения в течение 9-12 месяцев, после чего его эффективность снижается до 49%. Учитывая высокую цену европейского оригинального геля, эта методика имеет ограниченное количество респондентов и рекомендована только для пациентов со средней тяжестью ПЭ или, как первую попытку малоинвазивных методик у пациентов, которые сомневаются в выполнении микрохирургической денервации головки.

Ключевые слова: преждевременная эякуляция, инъекция геля гиалуроновой кислоты.

UDC 616.69-008.33

Results of Gel Implantation of Hyaluronic Acid under Mucous Balanus for Treatment of Early Ejaculation

Knihavko O. V.

Abstract. Early (rapid) ejaculation is widespread problem which decreases sexual satisfaction and self-estimation of men and it can be the main factor of sexual disharmony of the couple. Patients require minimally invasive methods of treatment due to not enough efficacy of sexological methods and medial efficacy of neurological medicines. It has been explained and analyzed results of the use of gel injections of hyaluronic acid in the balanus for the treatment of early ejaculation (EE).

Materials and methods: 849 patients with early ejaculation were involved in the research in 2007-2017. Results of diagnostics and treatment of 49 patients with early ejaculation and intravaginal latent interval less than

1 minute were investigated. The group of patients with penile hypersensitivity and the absence of psychoneurological problems was created due to the use of penile biothesiometry, collection of sexual anamnesis and also the use of Hamilton scale. 2 ml of gel of hyaluronic acid was administered to these patients under mucous balanus and frenum of penis and it was dissolved during 9-12 months. In such intervals as from 1 to 18 months investigation of procedure efficacy was done and it was investigated by intravaginal latent interval, satisfaction during sexual intercourse (coition), result's maintenance.

Results: Analyzing received information it can be indicated that duration of sexual intercourse increases significantly in comparison with the initial index from 1 to 6 months after gel implantation of hyaluronic acid. However, from 9 to 15 months intravaginal latent interval decreases every month that is caused by filler biodegradation. From 15 month to the end of examination (in 1,5 year after surgery) there is stabilization of coition that can be explained as terminal results of early ejaculation as full biodegradation of gel substance.

25 (100%) percent of examined patients who estimated results of treatment negatively, the presence of disease recurrence was indicated as the main cause of patients' negative response. Local therapy by topical anesthetic agents, recurrent implantation of gel of hyaluronic acid under mucous glandular part of penis or selective penile denervation was proposed to such patients. 13 (52%), 6 (24%) and 2 (8%) patients accepted these types of treatment. 4 (16%) patients did not accept any type of treatment. From 19 patients who did not get recurrent glandular implantation of filler, in 14 (73,7%) of investigations high price of operation was the main reason of negative response. It was caused by the price of gel of hyaluronic acid (the price of 1 ml of Juviderm is about Euro, for this method 2 ml of gel should be administered).

In main group of patients the increase of intravaginal latent interval was detected in 6 times to 5 minutes, which reduces gradually and in 18 months it was 138,7$\pm$71,5 sec. Satisfaction by coition to 9 months was 91,2%, and then it decreased to 49% in 18 months.

Conclusions: The use of injections of gel of hyaluronic acid is relatively effective during 9-12 months and efficacy reaches 49%. Considering the high price of European original gel, this method has small number of respondents and it is recommended only for patients with middle severity of early ejaculation or as the first attempt of minimally invasive methods in patients who are afraid of microsurgical denervation of balanus.

Keywords: early ejaculation, injections of gel of hyaluronic acid.

Стаття надійшла 11.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.071
УДК 616.441-008.64-085:616.36-003.826

Колеснікова О. В., Потапенко А. В.

ДИНАМІКА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ НА ТЛІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ В ПОЄДНАННІ З НЕАЛКОГОЛЬНИМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧІНКИ

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», Харків

1986potap@gmail.com

У статті представлена динаміка основних кардіометаболічних показників у пацієнтів субклінічним гіпотиреозом (СГ) в поєднанні з неалкогольні стеатоз печінки (НАСЗ) на тлі різних режимів терапії. Обстежено в динаміці лікування 67 пацієнтів на СГ в поєднанні з НАСЗ. Порівняно 3 групи хворих залежно від способів терапії тривалістю 12 місяців. 1 група пацієнтів отримувала замісну терапію левотироксином, 2 – комбінацію левотироксина та розувастатина, 3 група – комплексне лікування у складі левотироксину, розувастатину та цитопротектора бетаргіну. Результати дослідження продемонстрували, що застосування комплексної терапії сприяє достовірній компенсації тиреоїдного статусу, нормалізації кардіометаболчних показників у вигляді зниження рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ, рівнів АЛТ, ГГТП та «судинних» показників – ЦДЕК, VEGF-A, СРБ у пацієнтів СГ в поєднанні з НАСЗ порівняно з пацієнтами, які перебувають тільки на замісної терапії левотироксином.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз, неалкогольний стеатоз печінки, кардіометаболічні показники, комплексна терапія, динаміка лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках НДР «Розробити комплексні програми профілактики серцево-судинних захворювань у пацієнтів з неінфекційними захворюваннями» (№ держ. реєстрації 0116U003039), та НДР «Вплив факторів серцево-судинного розвитку на передчасне старіння» (№ держ. реєстрації 0117U003031) ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України », м. Харків.

Вступ. Поширеність дисфункції щитоподібної залози в загальній популяції, досить висока (від 10-12 до 20%). Впливаючи на ключові етапи обміну, тиреоїдні гормони надають складні різноспрямовані ефекти на серцево-судинну систему. Як надлишок, так і недолік тиреоїдних гормонів надає певний негативний вплив на клітини міокарда, судинну стінку, ендотелій судин, показники ліпідного спектра крові. З одного боку, відомо, що клінічно значущі порушення функції щитоподібної залози патологічно впливають на серце і судини, ліпідний обмін, тому необхідність лікування цих станів не викликає сумнівів. З другого, клінічна значимість прихованих порушень функції щитоподібної залози до сих пір залишається предметом дискусій, поряд з питаннями впливу субклінічних порушень функції щитоподібної залози на розвиток та підтримку процесів атерогенезу. У ряді великих досліджень – Вікгемське та Роттердамське, які присвячені вивченню поширеності дисфункції щитоподібної залози в популяції, виявлено взаємозв'язок між субклінічним гіпотиреозом (СГ) і факторами кардіо-васкулярного ризику (КВР) [5]. Показано, що зниження функціональної активності щитоподібної залози потенціює ряд патологічних процесів, що лежать в основі формування коронарного атеросклерозу. У той же час за результатами інших досліджень таких взаємозв'язків не виявлено. Тому активне виявлення ранніх проявів дисфункції щитоподібної залози та пошуки ефективних способів корекції її субклінічних порушень залишаються актуальним питанням.

Також неоднозначні дані отримані і щодо впливу замісної гормональної терапії левотироксином на кардіоваскулярний ризик (КВР), хоча за даними Koroglu і співав. отримано достовірне зниження КВР і ранніх маркерів атеросклерозу у пацієнтів СГ в ході терапії левотироксином [4].

Спроби профілактувати КВР за допомогою впливу на метаболічні процеси призначенням тільки патогенетично обгрунтованої замісної терапії левотироксином не завжди мають успіх. У зв'язку з цим стає актуальним використання статинотерапіі в якості первинної профілактики у пацієнтів з СГ. Однак, при наявності накопичення жиру в печінці, тобто в умовах формування неалкогольного стеатозу печінки (НАСЗ), закономірно постає питання щодо ефективності та безпеки призначення

статинів при наявності коморбідної патології. Серед великої кількості препаратів цієї групи привертає увагу розувастатин, який, як відомо, проходить мінімальний метаболізм в печінці і, як наслідок, має низький потенціал взаємодії з іншими препаратами. Тільки 10% розувастатину метаболізується в печінці. Профіль безпеки розувастатину за впливом на функцію печінки перевершує інші статини. На відміну від інших статинів, при прийомі розувастатину підвищення АЛТ мінімально при всьому діапазоні доз [10].

Стає очевидним, що пошук ефективних терапевтичних комбінацій, здатних впливати на кардіометаболічні показники у пацієнтів СГ в поєднанні з НАСЗ, дозволить запобігати розвиток КВР, а значить, підвищить ефективність профілактичних втручань, тому **метою дослідження** стала оцінка кардіометаболічних показників на тлі замісної та гіполіпідемічної терапії у хворих на субклінічний гіпотиреоз в поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки.

Об'єкт і методи дослідження. ***Об'єкт дослідження:*** кардіометаболічні показники у хворих на субклінічний гіпотиреоз в поєднанні з неалкогольним стеатозом печінки в динаміці терапії.

Методи дослідження. У дослідження було включено 67 пацієнтів на СГ, який був верифіковано згідно рекомендацій Європейської тиреоїдологічної асоціації (2013). Діагноз НАСЗ встановлювали на підставі уніфікованого клінічного протоколу. Пацієнти були розділені на 3 групи в залежності від варіантів терапії: 1 група (n = 20) – пацієнти, які отримували замісну терапію левотироксином. Всім, включених у дослідження пацієнтам, доза левотироксину підбиралася індивідуально в діапазоні 25 – 100 мкг / добу, залежно від ісходного рівня ТТГ до мінімально необхідного для досягнення цільового терапевтичного діапазону значень ТТГ – 0,4-4,0 мМО/л. 2 група (n=18) поряд з левотироксином отримувала розувастатин 10 мг/добу. 3 групу склали 19 осіб, які поряд з гормональною замісною терапією (ГЗТ) отримували розувастатин (Р) 10 мг/добут в поєднанні з цитопротектором Бетаргін – Б (аргінін + бетаїн) 30 мл/добу у вигляді перорального розчину протягом 3-х місяців двічі в період спостереження.

Тривалість дослідження склала 12 міс. Доза левотироксина підбиралася на підставі рівня ТТГ, що визначався кожні 2 місяці у всіх пацієнтів.

Всім хворим, що ввійшли в дослідження, початково і при завершенні спостереження було проведено клінічне та інструментальне обстеження, що включало дослідження концентрації тиреоїдного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т4 вільний) і антитіл до тиреопероксидази (АТ- ТПО) в сироватці крові за допомогою імуноферментного аналізу з використанням діагностичних наборів реактивів ТОВ НЛП «Гранум» (Україна), ультразвукове дослідження (УЗД) щитоподібної залози. Імуноферментним методом за допомогою набору «DRG інсулін ELISA» (США) визначався рівень інсуліну натще. Стан і ступінь пошкодження судинного ендотелію оцінювали шляхом підрахунку циркулюючих десквамованих клітин ендотелію (ЦДЕК) в крові за методом Hladovec J. в модифікації Rajec J. і співавт. (2007) з використанням фазово-контрастної мікроскопії. Імуноферментним методом за допомогою набору реактивів APL (Німеччина) визначали васкулоендотеліальний фактор – VEGF-A. Стан вуглеводного, ліпідного обміну, а також показників функціонального стану печінки оцінювали за допомогою загальноприйнятих методик. Для оцінки субклінічного атеросклерозу виконували дуплексне дослідження екстракраніального відділу сонних артерій за допомогою ультразвукової діагностичної системи "Phillips IU", з лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц у В-режимі, за рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії (2008) з оцінкою звитості судин, лінійної швидкості кровотоку, аналізом структури стінок судин, толщини комплекса інтима-медіа (ТКІМ) та наявністю атеросклеротичної бляшки (АСБ).

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica, версія 8.0. Отримані результати представлені у вигляді середнього значення ± стандартне відхилення від середнього значення (M ± SD). Для оцінки відмінностей між групами при розподілі, близькому до нормального, використовували критерій Стьюдента. Відмінності вважали статистично значущими при p <0,05.

Результати досліджень та їх обговорення. З огляду на те, що пацієнтів всіх груп початково, до лікування, можна було порівняти між собою за клініко-демографічними характеристиками і лабораторними показниками, результати представлені у вигляді групи порівняння до лікування.

Динаміка рівня тиреоїдних гормонів продемонструвала достовірне зниження рівня ТТГ у досліджуваних групах в порівнянні з показниками до лікування, p<0,05 (**табл. 1**). Достовірне зниження Т4 (p<0,05) відзначено при порівнянні досліджуваного показника у пацієнтів 2 і 1 груп, а також 3 і 1 груп, що є свідоцтвом досягнення еутиреоїдного

Таблиця 1 – Динаміка тиреоїдних гормонів на тлі терапії

Показник	До лікування, n=67	1 група, ГЗТ, n=20	2 група, ГЗТ+Р, n=18	3 група, ГЗТ+Р+Б, n=19
ТТГ, мМО/мл	6,8±2,5	4,9±1,1*	4,0±2,3*	2,8±1,3*# ##
Т4, пмоль/л	15,1±2,4	16,4±2,5*	13,5±3,0**	11,2±2,5*#
Т3, пмоль/л	4,3±0,85	4,7±0,7	4,9±0,8	5,0±0,7

Примітки: * – достовірність відмінностей показників в порівнянні з групою до лікування, p <0,05; ** – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 2 і 1 груп, p <0,05; # – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 1 груп, p <0,05; ## – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 2 груп, p <0,05.

статусу. Через 12 місяців терапії пацієнти 3 групи мали достовірні показники компенсації функції щитоподібної залози. Причому слід підкреслити, що 31,6% цієї групи досягли компенсації на 50 мкг/добу, в той час як пацієнти 1 групи отримували 100 мкг/добу з виконаною корекцією в ході дослідження (зниження дози до 75 мкг/добу), в зв'язку з досягненням еутиреозу у 15% пацієнтів (3 людини).

Слід зазначити, що тенденція до компенсації тиреоїдного статусу спостерігалася у пацієнтів 1 групи, проте статистично достовірні зміни отримані на тлі комплексної терапії.

Відомо, що СГ в тій чи іншій мірі впливає на метаболізм ліпідів, а наявність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) є фактором ризику розвитку дисліпідемії. У зв'язку з цим нами проаналізовано динаміку ліпідного профілю у пацієнтів НАЖБ в поєднанні з СГ під впливом терапії.

Показники загального холестерину (ХС) достовірно відрізнялися в порівнянні з групою до лікування у пацієнтів 2 та 3 груп, які в складі комплексної терапії отримували статини, p <0,05. При цьому, зниження рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ спостерігалося тільки у пацієнтів 3 групи, p <0,05 (**табл. 2**). Поліпшення ліпідного профілю пацієнтів 3 групи, ймовірно, обумовлено поєднаним впливом терапії левотироксином, розувастатином і бетаргіном, що підтверджує кардіометаболічні ефекти такого варіанту терапії. Тенденція до підвищення ХС ЛПВЩ і зниження ХСЛПНЩ при порівнянні показників пацієнтів 2 і 1 груп пояснюється нівелюванням проатерогенного профілю пацієнтів НАЖХП в поєднанні з СГ на тлі терапії левотироксином в поєднанні з розувастатином. Достовірне зниження ТГ і ХС ЛПНГ отримано в ході терапії при порівнянні показників пацієнтів 3 та 1 (2) груп, протилежні зміни спостерігалися з рівнем ХС ЛПВЩ, p <0,05.

Отримані дані свідчать про те, що не завжди вдається досягти нормалізації ліпідного профілю при наявності СГ. Тому стає очевидною ефективність комплексної терапії, яка включала додаткове призначення розувастатину та бетаргіна у пацієнтів НАЖХП і СГ.

Незважаючи на наявні вказівки позитивного впливу ГЗТ на зменшення частки атерогенних ліпопротеїнів і скорочення ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій, які підтверджені в рандомізованих контрольованих і інтервенційних дослідженнях, досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ у коморбідних пацієнтів, можливо завдяки комплексній терапії, що впливає на органи-мішені [7, 8].

Підтвердженням отриманих результатів є дослідження високою гіполіпідемічної ефективності розувастатіна вже в початковій добовій дозі (10 мг/добу). Встановлено, що в дозі 10 мг/добу розувастатин знижує рівень ХС ЛПНЩ на 47-52% від вихідного, а при призначенні максимальної дозволеної дози (40 мг/добу) – на 63% [10]. З огляду на селективність молекули розувастатину до мембрани гепатоцита, досягається його ефективність, особливо у пацієнтів НАЖХП, що має прогностичне значення у цій категорії пацієнтів [6].

Таблиця 2 – Вплив терапії на показники ліпідного профілю пацієнтів на СГ в поєднанні з НАЖХП

Показник	До лікування, n=67	1 група, ГЗТ, n=20	2 група, ГЗТ+Р, n=18	3 група, ГЗТ+Р+Б, n=19
ЗХС, ммоль/л	6,6±0,2	6,1±0,3	5,6±0,1*	5,4±0,2*
ТГ, ммоль/л	2,52±0,4	2,3±0,2	2,6±0,1	1,5±0,2*# ##
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,8±0,09	0,78±0,07	0,73±0,1	0,70±0,05*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,92±0,2	1,01±0,1	1,26±0,09	1,39±0,1*# ##
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,8±0,4	3,6±0,5	3,0±0,7	2,8±0,2*# ##

Примітки: * – достовірність відмінностей показників в порівнянні з групою до лікування, p <0,05; ** – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 2 і 1 груп, p <0,05; # – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 1 груп, p <0,05; ## – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і |2 груп, p <0,05.

Таблиця 3 – Показники функціональних проб печінки в динаміці лікування

Показник	До лікування, n=67	1 група, ГЗТ, n=20	2 група, ГЗТ+Р, n=18	3 група, ГЗТ+Р+Б, n=19
АСТ, ммоль/л	35,8±3,2	34,4±4,7*	30,0±1,2***	25,4±1,1*##
АЛТ, ммоль/л	51,4±4,2	43,4±5,0*	36,2±4,5***	33,0±2,6*##
ГГТП, Ед/л	72,5±14,2	69,8±10,4*	60,7±9,8***	52,6±3,2*##

Примітки: * – достовірність відмінностей показників в порівнянні з групою до лікування, p <0,05; ** – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 2 і 1 груп, p <0,05; # – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 1 груп, p <0,05; ## – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 2 груп, p <0,05.

Чимало важливу роль, при призначенні гіполіпідемічної терапії, особливо на ранніх стадіях атеросклеротичного пошкодження судин, грає збереження функціональної активності гепатоцитів. Тому цитопротекція стає невід'ємним компонентом терапії.

Цікаво скасувати, що в динаміці терапії показники функціональних проб печінки, особливо АЛТ і ГГТП, зазнавали суттєвих змін у всіх групах (**табл. 3**), незважаючи на наявність у складі комплексної терапії статинів, що підтверджує відсутність негативного впливу цього класу препаратів на стан печінки і узгоджується з останніми рекомендацію Європейського товариства гепатологів, ендокринологів і фахівців з ожиріння [3].

Порівняння показників АЛТ і ГГТП пацієнтів 2 (3) і 1 груп продемонструвало більш істотні зрушення на користь нормалізації у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію в порівнянні з монотерапією левотироксином. Показники індикаторних ферментів печінки пацієнтів 3 групи були достовірно нижче аналогічних показників пацієнтів 2 групи, p <0,05.

З іншого боку, згідно з даними Chung G.E. і співавт. утримання ферментативної активності печінки у пацієнта з СГ, сприяє поліпшенню тиреоїдного статусу і дозволяє в найкоротші терміни добитися еутиреозу [1].

У порівнянні з показниками до лікування, достовірні зміни в ході спостереження отримані серед таких показників, як СРБ і ЦДЕК при використанні різних варіантів терапії, p<0,05. При цьому, показники VEGF-A достовірно зменшені у пацієнтів 2 та 3 груп, тоді, як показник ТКІМ ЗСА зазнавав достовірних змін лише в 3 групі (**табл. 4**). Оцінка впливу терапії левотироксином в поєднанні з розувастатином продемонструвала достовірне зниження рівня ЦДЕК і СРБ, в порівнянні з пацієнтами, які отримували монотерапію ГЗТ. Істотні зрушення відбулися в «судинних» факторах, які були розцінені як результат достовірних змін під впливом протективної терапії пацієнтів 3 групи в порівнянні з 1 і 2 групами.

В цілому, можна сказати, що показники, що характеризують зміни функції ендотелію у пацієнтів СГ в поєднанні з НАЖХП, такі як ЦДЕК, VEGF-A і СРБ, як незалежні предиктори ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і ускладнень зазнали достовірні зміни і підтвердили ефективність комплексної терапії.

Для цього існує ряд теоретичних передумов. З одного боку, в умовах зниження протизапальної активності, що підтверджено достовірним зменшенням концентрації СРБ у пацієнтів 2 та 3 груп, отримано достовірне зниження показника ТКІМ ЗСА, що досягнуто не тільки впливом ГЗТ [4], а й завдяки дії розувастатину, який показав свою ефективність в дослідженні METEOR по регресу атеросклеротичного ураження сонних артерій [2].

Істотні зміни показників VEGF-A і ЦДЕК у пацієнтів 3 групи, в порівнянні з пацієнтами 2 і 1 груп, обумовлені наявністю в складі комплексної терапії Бетаргіна, яке продемонструвало в ряді досліджень здатність нормалізувати рівень асиметричного діметіларгініна, одного з маркерів ендотеліальної дисфункції, що попереджає не тільки прогресування дисліпідемії, а й інших серцево-судинних факторів ризику (артеріальну гіпертонію, ожиріння, дисглікію), а також НАЖХП [9]. Нормалізація

Таблиця 4 – «Судинні чинники» в динаміці лікування

Показник	До лікування, n=67	1 група, ГЗТ, n=20	2 група, ГЗТ+Р, n=18	3 група, ГЗТ+Р+Б, n=19
ЦДЭК, кл/100 мл	14,6±2,0	12,2±1,8*	10,8±1,8***	8,2±1,6*##
VEGF-A, пг/мл	508,4±242,3	488,6±198,5	400,7±235,6*	224,7±123,9*##
СРБ, мг/мл	8,7±2,4	7,0±1,2*	5,6±1,8***	3,48±0,9*##
ТКІМ ЗСА, мм	0,94±0,2	0,91±0,14	0,86±0,2*	0,78±0,2*#

Примітки: * – достовірність відмінностей показників в порівнянні з групою до лікування, p <0,05; ** – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 2 і 1 груп, p <0,05; # – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 1 груп, p <0,05; ## – достовірність відмінностей показників при порівнянні показників 3 і 2 груп, p <0,05.

функції ендотелію досягається за допомогою наявності аргініну в складі Бетаргіна, забезпечує зниження темпів прогресування НАЖХП.

Таким чином, можна припустити, що найбільш ефективною терапією, що запобігає кардіоваскулярні та метаболічні ризики, при достовірній нормалізації функціональної активності печінки, є комбінація левотироксину, розувастатину та бетаргіну, що дозволяє у пацієнтів НАЖХП в поєднанні з СГ здійснювати контроль за прогнозом захворювання.

Моніторинг факторів ризику (дисліпідемії, ТКІМ, рівнів СРБ, VEGF-A і ЦДЕК) при наявності НАЖХП і СГ дозволить лікарю-терапевту визначати індивідуальний серцево-судинний ризик і ініціювати вторинну профілактику серцево-судинних ускладнень, зберігаючи функціональну активність гепатоцитів.

Висновки

1. Комплексна терапія сприяє компенсації тиреоїдного статусу у пацієнтів СГ в поєднанні з НАСЗ порівняно з пацієнтами, які перебувають тільки на замісної терапії левотироксином.
2. Достовірні зміни кардіометаболчних показників у вигляді зниження рівня ТГ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ і підвищення ХС ЛПВЩ спостерігалися в динаміці лікування тих хворих, які отримували комплексну терапію з додатковим призначення розувастатину та бетаргіну.
3. Достовірне зниження ферментативної активності печінки за показниками АЛТ и ГГТП у пацієнтів СГ в поєднанні з НАСЗ під впливом комплексної терапії сприяє утриманню еутиреоїдного стану.
4. Нормалізація показників, що відображають стан судинної стінки – ЦДЕК, VEGF-A та СРБ у пацієнтів НАЖХП в поєднанні з СГ на тлі комплексної терапії свідчить про запобігання розвитку серцево-судинних захворювань у майбутньому у даної категорії хворих.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на оцінку впливу комплексної терапії пацієнтів НАЖХП в поєднанні з СГ на кардіоваскулярні ризики.

References

1. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ., et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol*. 2012; 57 (1): 150-6. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.027.
2. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, et al. METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA*. 2007; 297 (120): 1344-53.
3. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2016; 64 (6): 1388-402. doi: http: //dx.doi .org / 10.1016 / j.jhep.2015.11.004.
4. Köroglu BK, Bagci Ö, Ersoy IH, Aksu O, Balkarli A, Alanoglu E, Tamer MN. Effects of levothyroxine treatment on cardiovascular risk profile and carotida intima media thickness in patients with subclinical hypothyroidism. *Acta Endocrinologica (Buc)*. 2012; 8 (3): 433-42. doi: 10.4183/aeb.2012.433.
5. Lee SW, Cho KI, Kim HS, Heo JH, Cha TJ. The impact of subclinical hypothyroidism or thyroid autoimmunity on coronary vasospasm in patients without associated cardiovascular risk factors. *Korean Circ J*. 2015; 45 (2): 125–30. doi: 10.4070/kcj.2015.45.2.125.
6. McTaggart F. Comparative pharmacology of rosuvastatin. *Atherosclerosis*. 2003; Suppl 4: 9-14.
7. Razvi S, Ingoe L, Keeka G, Oates C, McMillan C, Weaver JU. The beneficial effect of L -thyroxine on cardiovascular risk factors, endothelial function, and quality of life in subclinical hypothyroidism: randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (5): 1715–23.
8. Razvi S, Weaver JU, Butler TJ, Pearce SH. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events and mortality. *Arch Intern Med*. 2012; 172 (10): 811–8. doi: 10.1001/archinternmed.2012.1159.
9. Teerlink T, Luo Z, Palm F, Wilcox CS. Celular ADMA: regulation and action. *Pharmacol Res*. 2009; 60 (6): 448-60. doi: 10.1016/j.phrs.2009.08.002.
10. Wadhera RK, Steen DL, Khan I, Giugliano RP, Foody JM. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *J Clin Lipidol*. 2016; 10 (3): 472-89. doi: 10.1016/j.jacl.2015.11.010.

УДК 616.441-008.64-085:616.36-003.826

ДИНАМИКА КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО ПОКАЗАТЕЛЕЙ НА ФОНЕ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ В СОЧЕТАНИИ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОЗОМ ПЕЧЕНИ

Колесникова Е. В., Потапенко А. В.

Резюме. В статье представлена динамика основных кардиометаболических показателей у пациентов субклиническим гипотиреозом (СГ) в сочетании с неалкогольным стеатозом печени (НАСЗ) на фоне различных режимов терапии. Обследовано в динамике лечения 67 пациентов СГ в сочетании с НАСЗ. Проведено сравнение трех способов терапии, продолжительностью 12 месяцев. 1 группа пациентов

получала заместительную терапию левотироксином, 2 – комбинацию левотироксина и розувастатина, 3 группа – комплексное лечение в составе левотироксина, розувастатина и цитопротектора бетаргина. Результаты исследования показали, что применение комплексной терапии способствует достоверной компенсации тиреоидного статуса, нормализации кардиометаболических показателей в виде снижения уровня ТГ, ХС ЛПОНП, ХС ЛПНП и повышение ХС ЛПВП, уровней АЛТ, ГГТП и «сосудистых» показателей – ЦДЭК, VEGF-A, СРБ у пациентов СГ в сочетании с НАСЗ в сравнении с пациентами, которые получали только заместительной терапии левотироксином.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, неалкогольный стеатоз печени, кардиометаболические показатели, комплексная терапия, динамика лечения.

UDC 616.441-008.64-085:616.36-003.826

Dynamics of Cardiometabolic Indicators on the Complex Therapy in Patients with Subclinical Hypothyroidism Combined with Nonalcoholic Hepatic Steatosis

Kolesnikova O. V., Potapenko A. V.

Abstract. Issues associated with the formation of cardiovascular risk in patients with subclinical hypothyroidism (SH) in combination with non-alcoholic hepatic steatosis (NAHS) remain the subject of discussion. This topic is popular because of the increasing number of SH in the population, active detection and monitoring of each patient. It is caused by the fact that the presence of SH contributes to the early formation of the atherosclerotic process, especially when the patient also has NAHS. We are studying a variety of drugs in order to prevent the development of vascular changes in patients with SH in combination with NASH. The effectiveness of levothyroxine therapy was shown by the achievement compensation of the thyroid function, rosuvastatin – to achieve target lipid levels, cytoprotectors – to restore the function of hepatocytes. However, until now, there are no studies that w include the effectiveness of the complex effect on the various mechanisms of cardiovascular disease in patients with SH in combination with NAHS. Therefore, the aim of our study is evaluation of cardiometabolic indicators by using complex therapy in patients with SH in combination with NAHS.

The study included 67 patients with SH in combination with NAHS. Patients were divided into 3 groups depending on the therapeutic options: Group 1 (n = 20) cjmprised patients, who received levothyroxine substitution therapy. For all patients, who were included in the study, the dose of levothyroxine was individually selected in the range of 25-100 μg / day, depending on the level of TSH. Group 2 (n = 18) received levothyroxine and rosuvastatin 10 mg / day. Group 3 consisted of 19 individuals who received rosuvastatin 10 mg / day in combination with cytoprotector Betargin (arginine + betaine) 30 ml / day with the addition of hormonal substitution therapy in oral solution twice in the 3 months in the observation period. Duration of the study was 12 months. The dose of levothyroxine was based on the level of TSH, which was determined every 2 months in all patients.

As a result of the study, a significant decrease in T4 ($p < 0.05$) was noted in patients of the 2nd and 1st groups, as well as 3rd and 1st groups, which evidences their euthyroid status. Indicators of total cholesterol significantly differed from the group before treatment in groups 2 and 3, who received statins as a part of the complex therapy, $p < 0.05$. At the same time, a decrease of TG, LDL cholesterol, LDL cholesterol and increase of HDL cholesterol were observed only in patients of the 3rd group, $p < 0,05$. The improvement in the lipid profile of group 3 is probably due to the combined effect of the therapy by levothyroxine, rosuvastatin and betargin, which confirms the cardiometabolic effects of this option. In the dynamics of the therapy, the parameters of liver functional tests, especially ALT and GGTP, have significant changes in all groups, despite the presence of statins in the complex therapy. Comparison of ALT and GGPT in groups 2 (3) and 1 showed more significant changes in favor of normalization in patients, who received complex therapy compared to monotherapy levothyroxine. Evaluation of the effect of therapy with levothyroxine in combination with rosuvastatin demonstrated a significant decrease in the level of circulating desquamated epithelial cells (CDEC) and CRP in comparison with patients, who received monotherapy with levothyroxine. Significant changes occurred in "vascular" factors considered to be the result of a considerable shift under the influence of protective therapy of group 3 compared with the 1st and 2nd groups. In general, indicators which characterize changes in the function of endothelium in SH patients in combination with NAHS, such as CDEC, VEGF-A, and CRP, as independent predictors of the risk of developing cardiovascular disease (CVD) and complications, have significant changes therefore confirming the effectiveness of the complex therapy.

Keywords: subclinical hypothyroidism, non-alcoholic hepatic steatosis, cardiometabolic indices, complex therapy, dynamics of treatment.

Стаття надійшла 21.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.077
УДК 616.69-008.1-089

Лесовой В. Н.[1], Аркатов А. В.[2], Книгавко А. В.[1], Казиев С. Г.[1]

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНО-ОККЛЮЗИВНОЙ ФОРМЫ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

[1]Харьковский национальный медицинский университет, кафедра урологии, нефрологии и андрологии

[2]КУОЗ «Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В. И. Шаповала», Харьков, Украина

tatyana.torak@gmail.com

Статья посвящена диагностике и лечению вено-окклюзивной формы ЭД, которая все чаще встречается у молодых мужчин. На базе КУОЗ «ОКЦУН им. В.И. Шаповала» в период с 2015 по 2017 гг были обследованы и пролечены 64 пациента с вено-окклюзивной формой эректильной дисфункции, и обследованы 18 пациентов с целью контроля.

Пациентам были проведены исследования гемодинамики полового члена, выявление венозной недостаточности полового члена с помощью УЗИ в режиме допплерографии и кавернозографии. Выполнено оперативное лечение пациентов с вено-окклюзивной формой ЭД и проведена сравнительная характеристика параметров эректильной функции с пациентами, которым было проведено консервативное лечение. По итогам оперативного лечения было установлено, что субъективная оценка эректильной функции (по шкале МИЭФ-5) через 2 нед возросла на 7,6 баллов, что в 2,5 раза эффективнее консервативного лечения (показатели МИЭФ-5 выросли на 3,1 балла).

Эффективным лечением венозной недостаточности полового члена является ограничение патологического сброса крови из кавернозных тел путем проведения модифицированной операции Мармара с лигированием патологических шунтов.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, вено-окклюзивный механизм, варикоцеле, операция Мармара, кавернозография.

Связь работы с научными программами, планами и темами. Работа выполнялась согласно НИР кафедры урологии, нефрологии и андрологии Харьковского национального медицинского университета «Обоснование методологии восстановления сексуального и репродуктивного здоровья мужчин с эякуляторными нарушениями», № гос. регистрации 0113U002275.

Введение. В настоящее время эректильная дисфункция является одной из распространенных проблем трудоспособного мужского населения. Эпидемиологические данные указывают на значительную распространенность и высокую частоту возникновения ЭД по всему миру, а также увеличение числа заболевших. Учитывая статистические данные, основными этиологическими факторами развития эректильной дисфункции являются органические расстройства – что по данным литературы указывает, что данный этиологический фактор занимает около 90% случаев ЭД [6-9]. Это связано с тем, что изменению подхода к лечению ЭД способствовало детальное исследование влияний функций кровеносной, нервной и эндокринной системы, участвующие в возникновении и поддержании эрекции. По данным исследования MMAS в США общая распространенность ЭД среди мужчин в возрасте 40-70 лет, не обращавшихся в стационар, составила 52% [16]; распространенность минимальной, умеренной и полной ЭД составила 17,2; 25,2 и 9,6% соответственно. В исследовании в Кельне среди мужчин 30-80 лет показало, что ЭД была выявлена в 19,2%, и в зависимости от возраста показатель увеличивался от 2,3 до 53,4% [10]. Из всех состояний ЭД установлено, что нарушения вено-окклюзивного механизма имеют место примерно в 55% случаев ЭД [1]. Роль венозного механизма в возникновении эрекции досконально не изучена. Есть мнение, что основная роль венозной системы сводится к резкому спазму, блокирующему венозный отток в процессе инициации и поддержании эрекции [5, 14]. Известно, что вено-окклюзивный механизм полового члена играет активную роль в формировании эрекции [3, 4].

Установлена четкая связь между варикоцеле и ЭД, связанная с недостаточностью вено-окклюзивного аппарата полового члена и системными изменениями в венозных сосудах [13, 17]. Удержание эрекции благодаря вено-окклюзивному механизму является важной функциональной составляющей этого процесса. Это заставляет более детально рассмотреть проблему патологического

венозного сброса в качестве причины эректильной дисфункции при варикоцеле. Венозная фаза гемодинамики полового члена длительное время незаслуженно оставалась без внимания, а участие ее в формировании нормальной и патологической эрекции подвергалось сомнению. Однако благодаря работам ряда исследователей, изучение венозной системы полового члена вошло в обязательную диагностическую программу обследования пациентов с эректильной дисфункцией [2, 15].

При ЭД, обусловленной патологическим венозным сбросом, имеет место значительный отток венозной крови по патологическим шунтам (через большие подкожные или дорзальные вены), что делает невозможным поддержание эрекции на должном уровне (до достижения оргазма половыми партнерами). Учитывая, что варикоцеле также является проявлением патологии вен, обусловленной патологическим током крови, можно предположить врожденную предрасположенность к эктопии и недостаточности вен половых органов у пациентов с коморбидностью ЭД и варикоцеле.

Варикоцеле позиционируется как состояние, приводящие к снижению андрогенной функции [17]. Однако уменьшение уровня тестостерона сыворотки крови коррелирует со временем течения заболевания. И указывает на то, что длительное течение варикоцеле приводит к гипогонадизму [11, 12]. Но в ранних периодах течения заболевания варикоцеле на базе Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии им. В. И. Шаповала в 2014-2017 гг. нами не выявлено значительного снижения тестостерона в крови этих пациентов.

Цель исследования. Улучшить эффективность лечения венозной формы ЭД путем выявления механизма нарушений венозной гемодинамики пузырно-простатического сплетения, сосудов полового члена, совершенствование их диагностики и разработки новых подходов к лечению венокорпоральной формы ЭД.

Материалы и методы исследования. На базе Харьковского областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала в 2014-2017 гг было проведено обследование и лечение 64 пациентов больных вено-окклюзивной формой ЭД и обследованы 18 здоровых пациентов с целью контроля. Для диагностики был использован принцип комплексного исследования с применением клинического, лабораторного, ультразвукового, рентгенологического методов и анкетирования пациентов (МИЭФ-5). Пациенты были распределены на 3 группы:

I группа – пациенты с венозной формой ЭД, которым была проведена консервативная терапия (29 пациентов).

II группа – пациенты с венозной формой ЭД, которым было проведено оперативное лечение (35 пациентов).

III группа – здоровые пациенты, которые обследованы с целью контроля (18 пациентов).

Возраст пациентов находился в диапазоне от 18 до 60 лет (≈ 33,4±3,2). Была произведена оценка семейного положения пациентов. Особое внимание уделялось жалобам пациента и оценки элементов половой функции. Уделялось внимание оценке спонтанных и адекватных эрекций, произведена качественная и количественная оценка половой жизни пациентов. Основными методами исследования венозной формы ЭД и варикоцеле являются ультразвуковая диагностика полового члена и органов мошонки в режиме допплерографии, а также кавернозография

Результаты исследования и их обсуждение. У пациентов с венозной формой ЭД выявлены такие изменения венозной гемодинамики путем формирования фармакоэрекции с фиксацией венозного сброса.

При проведении допплерографии сосудов гроздьевидного сплетения яичек у 44 пациентов с варикоцеле отмечалось наличие двунаправленного потока, меняющегося от фазы дыхания и напряжения брюшной стенки. В общем допплерография полового члена имела такие характеристики в отличие от нормы – повышение оттока крови по венам полового члена в фазе туменесценции и полной эрекции, а также наличием постоянного сброса крови по венам в фазе ригидной эрекции (**табл. 1**).

Таблица 1 – Изменения венозной гемодинамики в глубокой дорзальной вене ПЧ в различные фазы эрекции у пациентов с вено-окклюзивной формой ЭД

Фазы эрекции	Здоровые пациенты (n=18)	Пациенты с вено-окклюзивной формой ЭД (n=64)
Покой	5,4±0,2 см/с	5,2±0,3 см/с
Туменисценция	7,8±0,1 см/с	8,1±0,4 см/с
Полная эрекция	3,8±0,02 см/с	5,3±0,3 см/с
Ригидная эрекция	0	3,2±0,1 см/с
Детуменисценция	15,3±1,7 см/с	16,6±2,1 см/с

Во всех случаях наблюдений изначально было диагностировано ЭД и варикоцеле одно- или двухстороннее, что в дальнейшем при сопоставлении всей клинической картины приводило к установлению именно вено-окклюзивной формы ЭД. При проведении субъективной оценки по опроснику МИЭФ-5 выявлены различные степени нарушения

эрекции (**табл. 2**). При проведении кавернозографии в пещеристые тела полового члена вводится рентгенконтрастное вещество (Триомбраст 76%). После введения полной дозы рентген контрастного вещества (10 мл) выполняются последовательные рентгеновские снимки на 1й, 3й и 5й минуте. На снимках наблюдали венозную утечку, патологические шунты между кавернозными телами и венами лозовидного сплетения яичек (**рис. 1**).

Рис. 1. Патологические шунты между кавернозными телами и венами лозовидного сплетения яичек

В качестве подхода к лечению ЭД во всех случаях наблюдаемых пациентов во II группе было выполнено оперативное вмешательство в объеме перевязки патологических шунтов и варикоцелэктомию по Мармару (**рис. 2**).

Рис. 2. Варикоцелэктомия по Мармару

Операцию выполняют следующим образом: с применением внутривенного наркоза проводят разрез 4 см в левой пахово-мошоночной области на 1 см латеральнее от основания полового члена. Гемостаз по ходу операции. Тупо разводят подкожную жировую ткань и фасцию Скарпа. Находят венозные патологические шунты, идущие от полового члена к семенному канатику, перевязывают их капроновыми лигатурами. Находят и перевязывают поверхностную дорсальную вену полового члена. Далее из этого же разреза проводят обычную операцию Мармара: находят, берут на держалки, выводят в рану и рассекают семенной канатик. Под микроскопом с 8-кратным увеличением перевязывают вены семенного канатика с патологическим реверсивным кровотоком. Зашивают семенной канатик, погружают его в рану, которую послойно ушивают. Если у мужчины двустороннее варикоцеле с патологическими шунтами аналогичную операцию проводят справа.

Во всех случаях наблюдений осложнений в раннем и послеоперационном периоде не было выявлено. Все пациенты были отпущены домой на следующий день, а выписаны из стационара на 5-7 сутки.

Консервативное лечение пациентом в I группе проводилось в следующем объеме, и строилась на таких принципах:

1. Патогенетическая терапия, направленная на восстановление утраченного звена (или звеньев) механизма эрекции. В основном после комплексного обследования пациентов, терапия была направлена на:
   - улучшение артериального притока;
   - психотерапия (при психогенной эректильной дисфункции).

2. Симптоматическая терапия, заключающаяся в создании искусственной ригидности полового члена (ЛОД-терапия).

Во всех случаях подход к лечению пациентов строился комплексный, с применением физиотерапевтических мероприятий, лечение сопутствующих заболеваний (мультидисциплинарный подход), психотерапия, применение симптоматической терапии. Эффективность оперативного и консервативного лечения определялась по данным объективного исследования и оценки допплерографии полового члена, по субъективной оценке шкалы МИЭФ-5.

По итогам оперативного лечения установлено, что субъективная оценка (по опросникам МИЭФ-5) качества эрекции через 2 недели возросла на 7,6 баллов, что на 80% выше исходных данных (**табл. 3**).

Таблица 3 – Степень выраженности эректильной дисфункции с помощью опросника МИЭФ-5 (через 2 недели после оперативного лечения и консервативной терапии)

Степень расстройства адекватных эрекций	Клинические группы больных				Всего больных	
	I группа		II группа			
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Отсутствие эректильной дисфункции (норма)	8	24	28	79	36	56
Лёгкая эректильная дисфункция	9	20	3	9	12	19
Умеренная эректильная дисфункция	7	32	3	9	10	16
Значительная эректильная дисфункция	5	24	1	3	6	9

Данные же ультразвуковой допплерографии показало, что в 78% послеоперационных исследований патологический сброс определить не удалось.

В группе пациентов, которым проводилось консервативное лечение – субъективное улучшение отметилось у 30% пациентов, ультразвуковые показатели указывают на 20% улучшение в первый месяц лечения.

Выводы

1. Основным методом оценки гемодинамики полового члена и органов мошонки является ультразвуковая допплерография.
2. Выявление варикоцеле у пациентов с ЭД является маркером наличия вено-окклюзивной формы ЭД.
3. Лечение венозной недостаточности полового члена заключается в создании ограничения патологического сброса крови из кавернозных тел при эрекции. Это может быть достигнуто оперативными методами лечения, а именно – модифицированной операции Мармара, показывающую высокую эффективность.

Перспективы дальнейших исследований. Перспективой наших исследований станет усовершенствование лечебно-диагностической тактики ведения пациентов с венокорпоральной формой эректильной дисфункции путем дальнейшего изучения механизма нарушений венозной гемодинамики пузырно-простатического сплетения и сосудов полового члена.

References

1. Gorpinchenko II, Miroshnikov YaO. Korporalnaya venokklyuzivnaya disfunktsiya kak patogeneticheskaya osnova rasstroystv erektsii. *Zhurnal suchasnogo Ilkarya. Mistetstvo Ilkuvannya* 2004; 7: 12-9. [Russian].
2. Kogan MI. Multidistsiplinarnaya diagnostika i klassifikatsiya somatogennoy erektilnoy impotentsii. *Materialy 4 Vsesoyuzn S'ezda urologov*. M, 1990. s. 426-7. [Russian].
3. Krupin VN. *Erektilnaya impotentsiya pri serdechno-sosudistyih zabolevaniyah. Diagnostika. Lechenie*: Dis. Dr. Sci. (Med.). N. Novgorod; 1994. 357 p. [Russian].
4. Krupin VN, Zhirnova EV. Novyie dannyie po venoznoy gemodinamike polovogo chlena. *Materialyi 9-go Vserossiyskogo s'ezda urologov*. Kursk, 1997; 467-8. [Russian].
5. Loran OB, Scheplev PA, Kuharkin SA, Nesterov SN, Abdullaev IA. Diagnostika i lechenie erektilnyih disfunktsiy. *Annalyi hirurgii.* 1998; 4: 19-27. [Russian].
6. Mazo EB Zubarev AR, Zhukov OB. *Ultrazvukovaya diagnostika vaskulogennoy erektilnoy disfunktsii.* M: Meditsina; 2003. 112 p. [Russian].
7. Mihaylichenko VV, Tiktinskiy OL. *Sovremennyie problemyi andrologii. V kn.: Urologiya i andrologiya. Sbornik nauchnyih trudov*. Pod red OL Tiktinskogo. L: 1988. s. 83-93. [Russian].
8. Pushkar DYu, Yudovskiy SO, Tevlin KP. Konservativnoe lechenie erektilnoy disfunktsii: sovremennyie vozmozhnosti medikamentoznoy terapii. *Farmateka* 2003; 15 (78): 1-4. [Russian].
9. Andriani E, Cosentina R. Epidemiology and treatment of long-term male impotence. *Minerva Cardioangiologica.* 1996; 44 (5): 237-42.
10. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot* Res. 2000; 12 (6): 305-11. DOI:10.1038/sj.ijir.3900622
11. Dabaja AA, Goldstein M When is a varicocele repair indicated: the dilemma of hypogonadism and erectile dysfunction? *Asian J Androl.* 2016; 18 (2): 213–6. PMID: 26696437. doi: 10.4103/1008-682X.169560.
12. Ji B, Jin XB Varicocele is associated with hypogonadism and impaired erectile function: a prospective comparative study. *Andrologia.* 2016; e12683. DOI: 10.1111/and.12683
13. Keller JJ, Chen YK, Lin HC. Varicocele is associated with erectile dysfunction: a population-based case-control study. *J Sex Med.* 2012; 9 (7): 1745-52. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2012.02736.x
14. Lue TF, Tanagho EA Physiology of erection and pharmacological manegment of importence. *J Urol* 1987; 137: 829.
15. Virag R. *Arterial and venous hemodynamies in male impotence*. In: Bennett AH (Ed): Manegment of male impotence. Williams & Wilking, 1982. p 108-26.

16. Wespes E. Ejaculation et ses troubles. Editions techniques EMC (Encyclopedie Medico-chirurgicale) (Paris) *Nephrologie-Urologie*. 1992; 18 (710): A-10.
17. Younes AK. Low plasma testosterone in varicocele patients with impotence and male infertility. A*rch Androl.* 2000; 45 (3): 187-95.

УДК 616.69-008.1-089

СУЧАСНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ВЕНО-ОКЛЮЗІЙНОЇ ФОРМИ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

Лісовий В. М., Аркатов А. В., Кнігавко О. В., Казієв С. Г.

Резюме. Стаття присвячена діагностиці та лікуванню вено-оклюзивної форми ЕД, яка все частіше зустрічається у молодих чоловіків. На базі обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала в період з 2015 по 2017 роки були обстежені і пролiковані 64 пацієнта з вено-оклюзивною формою еректильної дисфункції, та обстежені 18 пацієнтів з метою контролю.

Пацієнтам були проведені дослідження гемодинаміки статевого члена, виявлення венозної недостатності статевого члена за допомогою УЗД в режимі доплерографії і кавернозографія. Виконано оперативне лікування пацієнтів з вено-оклюзивною формою ЕД і проведена порівняльна характеристика параметрів еректильної функції з пацієнтами, яким було проведено консервативне лікування. За підсумками оперативного лікування було встановлено, що суб'єктивна оцінка еректильної фунцкіі (за шкалою МІЕФ-5) через 2 тиж зросла на 7,6 балів, що в 2,5 рази ефективніше консервативного лікування (показники МІЕФ-5 зросли на 3,1 бала).

UDC 616.69-008.1-089

Modern Methods of Treatment of Venoocclusive Form of Erectile Dysfunction

Lesovoi V. N., Arkatov A. V., Knihavko A. V., Kaziyev S. H.

Abstract. Erectile dysfunction is one of the widespread problems of contemporary society. There is a strong connection between pampinocele and erectile dysfunction which is caused by the lack of venoocclusive apparatus of penis and systemic changes in venous vessels. Erectile dysfunction is characterized by pathological venous discharge and also by significant outflow of venous blood through pathological bypass (through main subdermal or dorsal veins) and it is impossible to get orgasm during erection.

Materials and methods: 64 patients with venoocclusive form of erectile dysfunction were examined and treated from 2015 to 2017 and 18 patients were examined for control. Ultrasound diagnostics of penis and Doppler sonography and cavernosonography of scrotum are the main methods of erectile dysfunction and varicocele examination. The approach to the treatment was complex using physiotherapeutic methods also the treatment of concomitant diseases, (multidisciplinary approach), psychotherapy and symptomatic therapy.

Surgical intervention and varicocelectomy were done to patients with venoocclusive form of erectile dysfunction and comparative characteristics of parameters of erectile function were also done. Efficacy of treatment was determined by the Doppler sonography results and further examination of penis and also based on subjective estimation of scale IIEF-5.

Results: In patients with venous form of erectile dysfunction such changes of venous hemodynamics were detected. The presence of bidirectional flow which changes from respiration and pressure of abdominal wall was detected during Doppler sonography of vessels of bunchy plexus of testicles in 44 patients with varicocele was identified. Generally Doppler sonography has such characteristics such as increase of blood outflow through the veins of penis in tumescence and full erection and also permanent blood outflow during stabile erection.

Based on surgeries it was determined that subjective evaluation of erectile function in 2 weeks increased on 7,6 grades, and it was in 2,5 times more effective than conservative treatment (scale indices increased on 3,1 grades). Data of Doppler sonography detected that in 78% of postoperative examinations pathological outflow was not manifested.

Subjective improvement was manifested in 30% patients, and ultrasound investigations demonstrate 20% of improvement during the first month of treatment in patients who received conservative therapy.

Conclusions: Doppler sonography is the main method of penis and serotum organs hemodynamics. Varicocele in patients with erectile dysfunction is marker of venooclusive form of erectile dysfunctions. Treatment of penis venous insufficiency contains limit of pathological shunt from cavernous bodies during erection. It can be done due to surgeries and also by Marmar modified operation which manifests high efficacy.

Keywords: erectile dysfunction, venoocclusive mechanism, varicocele, Marmar's operation, cavernosonography.

Стаття надійшла 12.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.082
УДК 617.7-072.1-007.681+617.741-004.1

Луценко Н. С., Исакова О. А., Рудычева О. А., Михальчик Т. С.

ОЦЕНКА СИСТЕМНО-ЛОКАЛЬНОГО ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПСЕВДОЭКСФОЛИАТИВНЫМ СИНДРОМОМ

ДЗ «Запорожская Медицинская Академия последипломного образования МЗ Украины»
ninaluts2@gmail.com

Проведено изучение уровня провоспалительных (ИЛ-6, ИЛ-10) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-8) цитокинов во влаге передней камеры и сыворотке крови у больных с псевдоэксфолиативным синдромом (ПЭС), катарактой и глаукомой. Выявлено нарушение локального иммунологического баланса, что отражает дисрегуляторные изменения иммунной системы и доказывает роль локальных воспалительно-деструктивных процессов в патогенезе ПЭС и глаукомы.

Ключевые слова: псевдоэксфолиативный синдром, интерлейкины, внутриглазная жидкость.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа выполнена в рамках плановой научно-исследовательской работы кафедры глазных болезней ДЗ «ЗМАПО МЗ Украины» « Особенности хирургического лечения катаракты, глаукомы и других заболеваний органа зрения в зависимости от возрастных изменений и с учетом морфо-функциональных и клинико-биохимических факторов их развития», № гос. регистрации 0109001736

Введение. Псевдоэксфолиативный синдром (ПЭС) – это системная патология, которая с одной стороны, осложняет течение многих офтальмологических заболеваний: катаракта, глаукома, возрастная макулярная дегенерация, увеиты, а с другой стороны, обнаруживается у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы (стенокардия, аневризма аорты, цереброваскулярные заболевания) [5, 7, 12].

Известно, что цитокины являются основным неспецифическим гуморальным фактором иммунитета, обеспечивающим начало и развитие воспалительного ответа, участие в пластических и регенераторных процессах. Цитокины могут вырабатываться самыми разнообразными клетками организма и по данным разных авторов определяются во влаге передней камеры, стекловидном теле, слезной жидкости при многих офтальмологических заболеваниях, в том числе и на фоне ПЭС [8, 19]. Однако роль цитокинов в патогенезе развития осложнений при ПЭС окончательно не выяснена и данные о содержании их во влаге передней камеры, их соотношение с содержанием в сыворотке крови достаточно противоречивы и разнообразны.

В современной офтальмологии до настоящего времени отсутствует единая теория патогенеза ПЭС и ведущими механизмами развития ПЭС являются фотодеструктивные процессы, нарушение эпителио-мезенхиальных взаимоотношений, повреждение гематоофтальмического барьера. Известно, что наличие ПЭС осложняет течение катаракты или глаукомы, увеличивает риски интра- и послеоперационных осложнений за счет наличия дегенеративно-дистрофических изменений цинновых связок, радужки и других структур переднего отрезка глаза [13]. Доказано, что при хирургическом лечении пациентов с ПЭС наблюдается интенсивная потеря эндотелиальных клеток роговицы [15]. Вместе с тем, трофические изменения переднего сегмента глаза могут развиваться на фоне иммунометаболической дисфункции, при этом ведущая роль принадлежит цитокинам, которые оказывают регуляторное влияние на адаптационно-трофические процессы в глазу. Вышеизложенное, на наш взгляд, убедительно свидетельствует в пользу важности изучения содержания цитокинов во влаге передней камеры и сыворотке крови у больных ПЭС, глаукомой и позволит уточнить патогенетические механизмы и молекулярные основы развития патологического процесса в переднем сегменте глаза при ПЭС.

Цель исследования – изучить уровень провоспалительных и противовоспалительных цитокинов во влаге передней камеры и сыворотке крови у больных катарактой с псевдоэксфолиативным синдромом и сочетанием с глаукомой.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 206 пациентов (206 глаз), находившихся на хирургическом лечении катаракты в клинике микрохирургии глаза. Возраст пациентов составлял от 48 до 88 лет, в среднем составил 65,8±7,1.

Больные с катарактой были разделены на 3 группы: в первую группу включены 120 пациентов (120 глаз) с признаками ПЭС, во вторую –

41 пациент (41 глаз) с наличием ПЭС и установленным диагнозом глаукома, остальные 45 пациентов (45 глаз) составили контрольную группу наблюдения – без проявлений ПЭС. Все пациенты 2 группы наблюдения находились в состоянии компенсации по уровню ВГД на фоне терапии антиглаукомными препаратами, хирургическое и лазерное лечение глаукомы не проводилось. В исследование не включались пациенты с сопутствующими системными заболеваниями, сахарным диабетом, артритом, атеросклерозом.

Определение содержания цитокинов (провоспалительных IL-6, IL–8, противовоспалительных IL-4, IL-10) во влаге передней камеры и сыворотке крови проведено методом твердофазного ИФА с помощью тест-систем «Вектор-Бест». Забор внутриглазной влаги осуществлялось интраоперационно при факоэмульсификации катаракты через парацентез роговицы непосредственно перед проведением оперативного вмешательства. Аспирация внутриглазной жидкости проводилось с использованием инсулинового шприца в объеме 0,1-0,2 мл. Забор крови проводился непосредственно перед оперативным вмешательством, затем проводилось центрифугирование при 3000 об/мин. Образцы внутриглазной жидкости и полученная сыворотка немедленно замораживались при температуре -20,0 и хранились до момента проведения исследования.

Всем пациентам проводилось стандартное фтальмологическое обследование, включая визометрию, периметрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, эхобиометрию, кераторефрактометрию. ПЭС диагностировали методом биомикроскопии в условиях медикаментозного мидриаза, путем обнаружения псевдоэксфолиативных отложений на передней капсуле хрусталика и других структурах переднего отрезка глаза.

Проведенные исследования полностью соответствуют законодательству Украины и отвечают принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Союза Европы относительно прав человека и биомедицины.

Обработку результатов исследования проводили методами вариационной и корреляционной статистики. Полученные цифровые данные были подвергнуты статистическому анализу и представлены в таблицах в виде M±m, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Значимость различий вариационных рядов в несвязанных выборках оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем достоверной вероятности 95% (p<0,05).

Результаты исследования. Исследуемые интерлейкины были выявлены во всех образцах влаги передней камеры. Результаты исследования уровня цитокинов во влаге внутриглазной жидкости представлены в **таблице 1.**

Таблица 1 – Содержание интерлейкинов во влаге передней камеры у пациентов с ПЭС

Показатель, пг/мл	ВГЖ		
	Контроль	ПЭС	ПЭС+ГЛ
ИЛ – 4	1,20±0,07 n=11	0,92± 0,06 n=30 P≤0,05	0,88±0,09 n=9 P≤0,05
ИЛ – 6	4,03±0,51 n=11	5,56±0,63 n=30 P≤0,05	7,81±0,71 n=10 P≤0,05
ИЛ – 8	3,07±0,38 n=11	3,30±0,21 n=30 P≥0,05	4,31±0,49 n=11 P≤0,05
ИЛ – 10	25,8±1,02 n=12	24,5±1,21 n=30 P≥0,05	23,8±1,11 n=11 P≥0,05

Примечание: P – достоверность отличия по сравнению с контрольной группой.

Анализ полученных данных выявил достоверное снижение противовоспалительных цитокинов, а именно ИЛ-4 у пациентов с ПЭС и глаукомой в сочетании с ПЭС по сравнению с контрольной группой. При этом у пациентов с ПЭС содержание ИЛ-4 было ниже показателей контрольной группы 1,20±0,18 пг/мл в среднем на 23,3% и составили 0,92± 0,06 пг/мл, а при глаукоме – на 26,6% и составили 0,88±0,09 пг/мл (P≤0,05). Содержание ИЛ 10 при ПЭС и при глаукоме в сочетании с ПЭС имело лишь тенденцию к снижению, но достоверно не отличались. Изучение показателей провоспалительных цитокинов во влаге передней камеры выявило повышение содержания IL-6 у пациентов всех групп, включенных в исследование, по сравнению с контролем.

Содержание ИЛ-8 у пациентов с ПЭС достоверно не изменялось по сравнению с контрольной группой, но отмечалось достоверное увеличение содержания ИЛ-8 при глаукоме на фоне ПЭС в среднем на 40% и составили 4,31±0,49 пг/мл (P≤0,05) по сравнению с 3,07±0,38 пг/мл в контрольной группе.

При этом, у пациентов с проявлениями ПЭС, показатели ИЛ- 6 во ВПК превышали контрольные значения (4,03±0,51пг/мл) на 38% и соответствовали 5,56±0,63пг/мл (p<0,05). Изменение уровня ИЛ-6 во у пациентов с глаукомой на фоне ПЭС оказались более выражены. Так, концентрация ИЛ-6 была 7,81±0,71 пг/мл и превышала контроль на 95% (p<0,05).

Проведено исследование уровня интерлейкинов не только во влаге ПК, но и в сыворотке крови, полученные результаты представлены в **таблице 2.**

Таблица 2 – Содержание интерлейкинов в сыворотке крови у пациентов с ПЭС

Показатель, пг/мл	Сыворотка крови		
	Контроль	ПЭС	ПЭС+ГЛ
ИЛ – 4	0,58± 0,12 n=11	0,88±0,11 n=30 P≤0,05	0,89±0,11 n=9 P≤0,05
ИЛ – 6	3,3±0,8 n=11	3,9±0,7 n=30 P≤0,05	4,9±1,3 n=10 P≤0,05
ИЛ – 8	8,4±1,7 n=10	8,6±2,2 n=30 P≥0,05	9,1±2,5 n=10 P≥0,05
ИЛ – 10	7,7±2,4 n=12	10,9±1,7 n=30 P≥0,05	8,9±1,1 n=11 P≥0,05

При оценке системного состояния иммунновоспалительного статуса выявлены различные отклонения от показателей контрольной группы провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Так, содержание противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови при ПЭС превышало их содержание по сравнению с контрольной группой на 51,7%, при этом не выявлено изменения содержания ИЛ-10 у больных ПЭС и в сочетании с глаукомой.

Анализ содержания провоспалительных интерлейкинов в сыворотке крови выявило достоверное увеличение ИЛ – 6 при ПЭС на 18,2%, а при ПЭС и глаукоме – на 48,5% по сравнению с контрольной группой, в тоже время содержание ИЛ-8 достоверно не изменялось.

Обсуждение. В патогенезе развития ПЭС доказана связь с ишемией переднего отрезка глаза, снижением кровотока, которое наблюдается не только при ПЭС и глаукоме, но и при ПЭС. Данные литературы свидетельствуют, о том, что иммунометаболические изменения играют определенную роль в развитии как ишемических, так и деструктивных проявлениях при ПЭС, однако результаты исследований достаточно противоречивы и неоднозначны [14, 16, 19].

Известно, что ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, который оказывает разностороннее действие на многие клетки. Доказано его значение в активации воспаления и иммунного ответа, а именно стимуляции выработки воспалительных иммуноглобулинов, а также его влияние на подавление нейрональной дифференцировки [2, 3, 6]. Считается в норме ИЛ-6 не вырабатывается до тех пор, пока не происходит выработка других цитокинов. Имеются данные, которые доказывают, что увеличение концентрации ИЛ-6 свидетельствует о нарушении гематоретинального барьера, что согласуется с патогенетическими механизмами развития ПЭС [4, 10, 17]. Также ИЛ-6 является маркером послеоперационной воспалительной реакции, с увеличением частоты транзиторной фибриноидной реакции во влаге передней камеры [1]. В нашем исследовании выявлено увеличение содержания ИЛ 6 во влаге ПК при ПЭС и при сочетании глаукомы и ПЭС, что согласуется с данными [16]. Следует отметить, что при ПЭС, а также при сочетании его с глаукомой выявлено не только увеличение локальной воспалительной цитокиновой системы в глазу, но и отмечается усиление системной провоспалительной активности.

Еще одним провоспалительным цитокином является ИЛ-8, который является мощным активатором нейтрофилов и Т-лимфоцитов. Данные литературы, свидетельствуют о том, что увеличение содержания ИЛ 8 ассоциируется с высокой степенью глиотической облитерации сосудов [8], а также является маркером воспалительно-деструктивных изменений в местах повреждений [9]. Увеличение содержания ИЛ-8 при ПЭС в сочетании с глаукомой может свидетельствовать о разносторонних механизмах нарушений, и соответствует исследованиям [19]. В то же время следует отметить, что несмотря на отсутствие изменения системного профиля ИЛ-8 в сыворотке крови, отмечалось локальное усиление цитокинового профиля в глазу при ПЭС, и особенно при сочетании с глаукомой, что может объяснять причину локальных дегенеративно-дистрофических процессов в глазу.

ИЛ 10 является противовоспалительным цитокином, который в норме вырабатывается макрофагами и моноцитами, и механизм его действия заключается в угнетении синтеза провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, фактор некроза опухоли), ингибировании активации рецепторов цитокинов, а также уменьшении неоангиогенеза за счет угнетения выработки факторов роста новообразованных сосудов [14, 16]. В нашем исследовании содержание ИЛ-10 во влаге ПК достоверно не изменялось, определялась тенденция к снижению содержания ИЛ-10, что косвенно свидетельствует о вовлечении в патогенез развития ПЭС. В то же время в литературе описано увеличение содержания ИЛ 10 во влаге ПК при глаукоме [3]. Мы выявили тенденцию к увеличению ИЛ-10 в сыворотке крови при ПЭС и при глаукоме. Таким образом отмечается дисбаланс локального и системного иммунного ответа при ПЭС.

Интерлейкин 4 относится к группе регуляторных цитокинов. Содержание ИЛ4 во влаге ПК у пациентов с ПЭС изучена недостаточно. По данным J.Chua у больных глаукомой ИЛ 4 во влаге ПК был выявлен менее чем у 50% пациентов, поэтому в дальнейшем не включался в обработку данных [3]. По результатам нашего исследования ИЛ 4 выявлен во всех образцах внутриглазной жидкости, и отмечено достоверное снижение его содержания во влаге ПК и достоверное увеличение его содержания в сыворотке крови при ПЭС и при сочетании ПЭС и глаукомы.

Существует точка зрения, что однонаправленное увеличение как провоспалительного, так и противовоспалительного иммунного статуса свидетельствует об адаптивном ответе иммунной системы и имеет благоприятный характер. В тоже время дисбаланс цитокинового статуса свидетельствует о наличии дисрегуляции иммунного ответа, что и объясняет разносторонние патологические изменения [1].

Заключение. Определение цитокинового статуса у больных с ПЭС и в сочетании с глаукомой выявило нарушение локального иммунологического баланса, которое проявлялось увеличением активности провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8) и уменьшением активности противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10), что отражает дисрегуляторные изменения иммунной системы и доказывает роль локальных воспалительно-деструктивных процессов в патогенезе ПЭС и глаукомы.

Анализ системного цитокинового профиля у больных ПЭС и в сочетании с глаукомой показал дисбаланс интерлейкинов, который проявлялся увеличением содержания как провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8), так и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-10).

Перспективы дальнейших исследований. Изменения системно-локального цитокинового баланса свидетельствуют о преобладании локальных иммунологических нарушений, что вызывает необходимость изучения взаимосвязи с клиническими проявлениями хронического воспаления переднего отрезка глаза и применения иммунотерапевтической терапии в лечении проявлений ПЭС.

References

1. Egorova EV, Borzenok SA, Suskova VS, Eremenko IL. Osobennosti immunnogo reagirovaniya u patsientov s pervichnoy otkrytougolnoy glaukomoy s ispolzovaniem drenazhnykh implantov. *Oftalmokhirurgiya*. 2015; 3. 13-18. [Russian].
2. Baltatzis S, Georgopoulos G, Theodossiadis P. Fibrin reaction after extracapsular cataract extraction: a statistical evaluation. *Eur J Ophthalmol.* 1993; 3 (2): 95–7.
3. Chen KH, Wu C, Roy S, Lee S, Liu J. Increased Interleukin-6 in Aqueous Humor of Neovascular Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994; 40: 2627–32.
4. Chua J, Vania M, Gemmy Cheung CM, Ang M, Chee CP, Yang H, Li J, Wong TT. Expression profile of inflammatory cytokines in aqueous from glaucomatous eyes. *Mol Vis*. 2012; 18: 431–8.
5. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2003; 110 (9): 1690–6.
6. Govetto A, Lorente R, Vázquez de Parga P, Rojas L, Moreno C, Lagoa F, Lorente B. Frequency of pseudoexfoliation among patients scheduled for cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2015 Jun; 41 (6): 1224-31. DOI: 10.1016/j.jcrs.2014.09.039
7. Kopf M, Baumann H, Freer G, Freudenberg M, Lamers M, Kishimoto T, Zinkernagel R, Bluethmann H, Köhler G. Impaired immune and acutephase responses in interleukin-6-defiecient mice. *Nature.* 1994; 368: 339–42. DOI: 10.1038/368339a0
8. Kovac B, Vukosavljević M, Janićijević MP, Resan M, Janković J. The prevalence of pseudoexfoliation syndrome and possible systemic associations in patients scheduled for cataract surgery at the Military Medical Academy in Belgrade. *Vojnosanit Pregl*. 2014; 71 (9): 839-44.
9. Ning Dong, Bing Xu, Bingsong Wang, Liqun Chu, and Xin Tang. Aqueous Cytokines as Predictors of Macular Edema in Patients with Diabetes following Uncomplicated Phacoemulsification Cataract Surgery. *BioMed Research International*. 2015; 2015: 126984. http://dx.doi.org/10.1155/2015/126984.
10. Petrovic MG, Korosec P, Kosnik M, Hawlina M. Vitreous levels of interleukin-8 in patients with proliferative diabetic retinopathy. *American Journal of Ophthalmology*. 2007; 143 (1): 175–6. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.07.032.
11. Planck SR, Dang TT, Graves D, Tara D, Ansel JC, Rosenbaum JT. Retinal pigment epithelial cells secrete interleukin -6 in response to interleukin-1. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1992; 33: 78–82.
12. Repo LP, Teräsvirta ME, Koivisto KJ. Generalized transluminance of the iris and the frequency of the pseudoexfoliation syndrome in the eyes of transient ischemic attack patients. *Ophthalmology*. 1993; 100 (3): 352-5.
13. Rubio-Perez JM, Morillas-Ruiz JM. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. *The Scientific World Journal*. 2012; 2012: 756357. doi: 10.1100/2012/756357.

14. Sbeity Z, Dorairaj SK, Reddy S, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Ultrasound biomicroscopy of zonular anatomy in clinically unilateral exfoliation syndrome. *Acta Ophthalmologica*. 2008; 86: 565-8. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2007.01105.x.
15. Silvestre J-S, Mallat Z, Duriez M. Tamarat R, Bureau MF, Scherman D, Duverger N, Branellec D, Tedgui A, Levy BI. Antiangiogenic effect of interleukin-10 in ischemia-induced angiogenesis in mice hindlimb. *Circulation Research*. 2000; 87 (6): 448–52. https://doi.org/10.1161/01.RES.87.6.448
16. Scharfenberg E, Schlötzer-Schrehardt U. PSX syndrome. Clinical diagnosis and systemic manifestations. *Ophthalmologe*. 2012; 109 (10): 952–61. DOI: 10.1007/s00347-012-2534-y
17. Takai Y, Tanito M, Ohira A. Multiplex cytokine analysis of aqueous humor in eyes with primary open-angle glaucoma, exfoliation glaucoma, and cataract. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53 (1): 241–7. DOI: 10.1167/iovs.11-8434
18. Yan SF, Tritto I, Liao H, Liao H, Huang J, Fuller G, Brett J, May L, Stern D. Induction of interleukin-6 (IL-6) by hypoxia in vascular cells. Central role of the binding site for nuclear factor-IL-6. *J Biol Chem*. 1995; 270: 11463–71.
19. Yildirim Z, Yildirim F, Uçgun Irem N, Sepici-Dinçel A. The role of the cytokines in the pathogenesis of pseudoexfoliation syndrome. *Int J Ophthalmol*. 2013; 6 (1): 50–3. doi: 10.3980/j.issn.2222-3959.2013.01.10
20. Zenkel M, Lewczuk P, Ju¨nemann A, Kruse FE, Naumann G, Schlo¨tzer-Schrehardt U. Proinflammatory Cytokines Are Involved in the Initiation of the Abnormal Matrix Process in Pseudoexfoliation Syndrome/Glaucoma. *The American Journal of Pathology*. 2010 june; 176 (6): 2868-79. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090914

УДК 617.7-072.1-007.681+617.741-004.1

ОЦІНКА СИСТЕМНО-ЛОКАЛЬНОГО ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ПСЕВДОЕКСФОЛІАТИВНИЙ СИНДРОМ

Луценко Н. С., Ісакова О. А., Рудичева О. А., Міхальчик Т. С.

Резюме. Проведено вивчення рівня прозапальних (ІЛ-6, ІЛ-10) та протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-8) цитокинів у внутрішньоочній рідині та сироватці крові у хворих на псевдоексфоліативний синдром (ПЕС), катаракту та глаукому. Виявлено порушення локального імунологічного балансу, що відображує дисрегуляторні зміни імунної системи та свідчить про роль локальних запально-деструктивних процесів в патогенезі ПЕС та глаукоми.

Ключові слова: псевдоексфоліативний синдром, інтерлейкіни, внутрішньоочна рідина.

UDC 617.7-072.1-007.681+617.741-004.1

Evaluation of the Systemic-Local Cytokine Profile in Patients with Pseudoexfoliation Syndrome

Lutsenko N., Isakova O., Rudycheva O., Mihalchik T.

Abstract. *Purpose:* to investigate the levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the aqueous humor and blood plasma of the patients with pseudoexfoliation syndrome (PES).

Methods: Inflammatory cytokines (IL-6, IL-10) and anty-inflammatory cytokines (IL-4, IL-8) were measured in ocular fluid samples and blood plasma obtained from patients with PES and cataract (120 eyes), PES and glaucoma (41 eyes), cataract group (45 eyes). The age of patients ranged from 48 to 88 years, an average 65.8 ± 7.1. Patients with systemic diseases and others ocular diseases were excluded. Aspiration of the intraocular fluid was performed using an insulin syringe in a volume of 0.1-0.2 ml. Blood sampling was performed immediately before surgery, and then centrifugation was performed at 3000 rpm. Samples of intraocular fluid and blood serum were immediately frozen at -20.0 and stored until the time of the study. The processing of the results of the study was carried out by the methods of variation and correlation statistics

Results: The investigated interleukins were detected in all samples of the anterior chamber aqueous. The level of IL -4 was significantly lower in patients with PES (1,20±0,18) and glaucoma with PES 0,88±0,09 in comparison with cataract group 1,20±0,07 pg/ml. No significant difference in the levels of IL-10 in the ocular fluid of patients was revealed. IL-6 level and IL-10 were significantly higher in anterior chamber aqueous of glaucoma and PES patients in comparison with cataract patients ($p<0.05$).

Various deviations from the control group of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines were detected in the the systemic state of cytokines profile. The level of anti-inflammatory IL-4 in the blood serum of PES was increased by 51.7% compared to the control group, while there was no change in the IL-10 level in patients with PES and in combination with glaucoma. Analysis of the level of proinflammatory interleukins in the serum revealed a significant increase in IL – 6 in PES by 18.2%, and in PES and glaucoma – by 48.5% compared to the control group, while the IL – 8 level did not change significantly.

Conclusion: The determination of cytokine status in patients with PES and in combination with glaucoma revealed a violation of the local immunological balance, which was manifested by an increase in the activity of

pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8) and a decrease in the activity of anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10), which reflects deregulatory changes in the immune system and proves the role of local inflammatory-destructive processes in the pathogenesis of PES and glaucoma.

The state of systemic cytokine profile in patients with PES and in combination with glaucoma showed an imbalance of interleukins, which was manifested by an increase the level of both pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-8) and anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10).

Keywords: pseudoexfoliation syndrome, interleukins, ocular fluid.

Стаття надійшла 21.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.088
УДК 616.72-002.1:577.15

Маколінець К. В.[1], Маколінець В. І.[1], Морозенко Д. В.[1], Глєбова К. В.[2]

АКТИВНІСТЬ МАРКЕРНИХ ФЕРМЕНТІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА РАННІХ СТАДІЯХ ГОНАРТРОЗУ

[1]ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків, Україна
[2]Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

d.moroz.vet@gmail.com

У статті розглянуто питання визначення активності маркерних ферментів (гіалуронідази, лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту), концентрації фібронектину в сироватці крові та рівень екскреції оксипроліну і уронових кислот із сечею у пацієнтів на I–II стадіях гонартрозу. Концентрація фібронектину в сироватці крові у обстежених пацієнтів була збільшена на 34,1 %. Зростання концентрації фібронектину можна пояснити його безпосереднім вмістом у екстрацелюлярному матриксі суглобів, у яких за рахунок розвитку запально-деструктивних процесів відбувається дестабілізація зв'язку хондроцитів із матриксом. Фібронектин стабілізує зв'язки і структуру матриксу хрящової тканини, зв'язуючись із олігомерним білком хрящового матриксу і з декорином на поверхні колагенових фібрил. Деструкція протеогліканів у хрящовій тканині суглобів здійснюється лізосомальними ферментами – гіалуроноглюкозамінідазою та гіалуроно-глюкуронідазою, сумарну активність яких зазвичай називають гіалуронідазною активністю. Активність гіалуронідази була збільшена на 26,9 % порівняно із клінічно здоровими особами. Дослідження гіалуронідазної активності вказує на порушення рівноваги між біосинтетичними та деструктивними процесами у метаболізмі глікозаміногліканів при ушкодженні хряща, а також є маркером запально-деструктивних процесів у синовіальній рідині суглобів при остеоартрозі. Встановлене нами зростання активності гіалуронідази у сироватці крові частини пацієнтів на I–II стадіях гонартрозу вказує на участь ферменту у розвитку запально-деструктивного процесу. Цей процес супроводжується деполімеризацією макромолекул протеогліканів суглобового хряща, в тому числі гіалуронової кислоти – одного із компонентів синовіальної рідини. Також одним з найбільш інформативних маркерів остеобластичної активності кісткової тканини є активність кісткового ізоферменту лужної фосфатази. Збільшення активності лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту на 94,5 % свідчить про пошкодження хрящової тканини колінних суглобів на ранніх стадіях хвороби. Колаген хрящової тканини має особливу структуру і амінокислотний склад, тому його називають колагеном II типу, який містить амінокислоти пролін і оксипролін (гідроксипролін). Оксипроліну належить важлива роль у стабілізації вторинної структури колагену. Відносно високий вміст оксипроліну у колагені дозволяє використовувати визначення концентрації оксипроліну у тканинах у якості маркера загальної концентрації колагенових білків. Вміст оксипроліну в сечі використовується як маркер катаболізму колагену, а концентрація оксипроліну може служити показником інтенсивності даного процесу. Рівень екскреції оксипроліну як маркера катаболізму колагену збільшився у хворих на ранніх стадіях гонартрозу на 63,5 %, уронових кислот – на 27,3 % порівняно з клінічно здоровими особами. Очевидно, це пов'язано із розшаруванням колагенових волокон й вивільненням його основного метаболіту оксипроліну із сполучної тканини. Деградація хрящової тканини колінних суглобів на початкових стадіях розвитку захворювання на гонартроз супроводжується підвищенням екскреції уронових кислот, що зумовлено підвищенням катаболізму протеогліканів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини. Ці тести можуть бути інформативні для оцінки перебігу гонартрозу та контролю ефективності його лікування.

Ключові слова: гонартроз, гіалуронідаза, фібронектин, лужна фосфатаза, кістковий ізофермент лужної фосфатази, оксипролін, уронові кислоти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити вплив комплексного застосування низькоінтенсивного інфрачервоного лазерного випромінювання та медичних препаратів на перебіг остеоартрозу», № держ. реєстрації 0108U000391.

Вступ. Хрящова тканина суглобів містить також специфічні ізоформи великого мультидоменного

глікопротеїну – фібронектину. Фібронектин експресується хондробластами і хондроцитами, його властивості включають зв'язування хондроцитів з екстрацелюлярним матриксом, діючи у якості лігандів – інтегринів [1]. Вони надають додаткову стабільність матриксу за рахунок зв'язку із олігомерним білком хрящового матриксу (COMP) і з локалізованим на поверхні колагенових фібрил малим протеогліканом декорином. Фібронектинам належить й додаткова регулююча функція: вони взаємодіють з одним із білків, який зв'язує інсуліноподібний фактор росту і регулює його вплив на метаболізм хряща. Крім того, сучасна наука розглядає фібронектин. як маркер ураження клітин та їх руйнування під час патологічних процесів, існують дані про його участь навіть у антиоксидантному захисті тканин організму [2]. В останні роки ведеться інтенсивний пошук можливих біологічних маркерів деградації і репарації хрящової тканини суглоба. На сьогодні відомо, що характерною лабораторною ознакою деструкції хряща при остеоартрозі є втрата матриксом глікозаміногліканів – ГАГ (хондроїтинсульфату, кератансульфатів, гіалуронової кислоти тощо) із підвищенням їх вмісту в сироватці крові [3]. Біохімічні маркери можна використовувати в клінічних дослідженнях для оцінки ефективності патогенетичної терапії, зокрема, після застосування лазерного випромінювання [4]. Згідно з результатами досліджень І.А. Боєва [5], були встановлені кореляційні зв'язки між рівнями швидкості осідання еритроцитів, С-реактивного білка, інтерлейкіну-1 (IL-1), фактору некрозу пухлин-α (TFN-α) і показниками болі в суглобах, тривалістю і виразністю ранкової скутості, ультразвуковими параметрами, що характеризують запальні зміни в суглобах. Це дозволяє розглядати зазначені лабораторні маркери як одні з критеріїв, що характеризують активність запального процесу в суглобах при остеоартрозі. Було також вивчено зміни показників електролітного складу синовіальної рідини у хворих на гонартроз. Ці зміни виражалися в зниженні показника іонізованого кальцію і підвищенні відносини показника загального кальцію до неорганічного фосфату, що вказує на ураження мінеральної складової субхондральної зони при розвитку запалення суглобів [6]. За даними І.В. Гужевського з співавт. [7], для оцінки ефективності лікування остеоартрозу колінних суглобів були використані такі біохімічні маркери сироватки крові, як колагеназа, вільний та білковозв'язаний оксипролін і загальні ГАГ. За допомогою даних тестів було виявлено інгібуючий ефект препарату, що містить хондроїтинсульфат і диметилсульфоксид, на катаболічну фазу метаболізму основних органічних компонентів хрящової тканини при гонартрозі незалежно від етіології захворювання.

Мета дослідження – визначення максимально чутливих біохімічних маркерів метаболізму сполучної тканини та активності маркерних ферментів, що може лягти в основу діагностичної оцінки стану хворих на ранніх стадіях гонартрозу.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводились упродовж 2007–2017 років на базі консультативно-поліклінічного відділення, відділів консервативного лікування та реабілітації, лабораторної діагностики та імунології Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України». Було обстежено 80 хворих на гонартроз I та II стадій за класифікацією Kellgren і Lawrence. Серед цих хворих жінки складали 63,8 %к (51 жінка) та чоловіки 36,2 % (29 осіб), віком від 19 до 67 років, середній вік – 40,5±1,2 років. Додатково була задіяна група волонтерів з 30 осіб. Волонтери складали контрольну групу практично здорових людей, віком від 25 до 63 років (середній вік – 38,6±1,8). Клінічне обстеження хворих складалося із збору анамнезу, клінічного огляду, оцінки виразності больового синдрому за шкалою ВАШ (Візуальна аналогова шкала). Біохімічне дослідження сироватки крові проводилося за вмістом фібронектину, активності гіалуронідази, лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту [8]. У сечі хворих визначали вміст оксипроліну та уронових кислот [9].

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Статистична обробка цифрових даних проводилася за допомогою комп'ютерної програми Statistica Statsoft v.10 з визначенням критерію Стьюдента з розрахунками середнього (M) та його похибки (m) [10].

Результати дослідження та їх обговорення. Концентрація фібронектину в сироватці крові у обстежених пацієнтів на I–II стадіях гонартрозу була збільшена на 34,1 %, а активність гіалуронідази – на 26,9 % порівняно із клінічно здоровими особами. Зростання концентрації фібронектину можна пояснити його безпосереднім вмістом у екстрацелюлярному матриксі суглобів, у яких за рахунок розвитку запально-деструктивних процесів відбувається дестабілізація зв'язку хондроцитів із матриксом: фібронектин стабілізує зв'язки і структуру матриксу хрящової тканини, зв'язуючись із COMP і з декорином на поверхні колагенових фібрил **(табл. 1)**.

Таблиця 1 – Концентрація фібронектину та активність гіалуронідази і лужної фосфатази у сироватці крові хворих на I–II стадіях гонартрозу (M±m)

Біохімічні маркери	Клінічно здорові особи, n=30	Хворі на гонартроз, n=10
Фібронектин, мг/л	220,0±12,4	295,0±11,4 **
Гіалуронідаза, мкмоль/л×година	227,0±11,4	288,0±12,2 *
Лужна фосфатаза, Од. Боданскі	4,0±0,04	7,78±0,17 ***
Кістковий ізофермент лужної фосфатази, Од. Боданскі	2,8±0,06	5,45±0,09 ***

Примітки: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно із клінічно здоровими.

Деструкція протеогліканів у хрящовій тканині суглобів здійснюється лізосомальними ферментами – гіалуроноглюкозамінідазою та гіалуроноглюкуронідазою, сумарну активність яких зазвичай називають гіалуронідазною активністю. Дослідження гіалуронідазної активності вказує на порушення рівноваги між біосинтетичними та деструктивними процесами у метаболізмі ГАГ при ушкодженні хряща, а також є маркером запально-деструктивних процесів у синовіальній рідині суглобів при остеоартрозі. Встановлене нами зростання активності гіалуронідази у сироватці крові частини пацієнтів на I–II стадіях гонартрозу вказує на участь ферменту у розвитку запально-деструктивного процесу, який супроводжується деполімеризацією макромолекул протеогліканів суглобового хряща, в тому числі гіалуронової кислоти – одного із компонентів синовіальної рідини.

Одним з найбільш інформативних маркерів остеобластичної активності кісткової тканини є активність кісткового ізоферменту лужної фосфатази. За хімічною структурою лужна фосфатаза є глікопротеїном. У пацієнтів на I–II стадіях гонартрозу вміст кісткового ізоферменту лужної фосфатази збільшився у 2,2 рази порівняно з клінічно здоровими особами, що свідчить про початкові стадії порушення метаболізму кісткової тканини уражених суглобів при гонартрозі. Очевидно, збільшення активності кісткового ізоферменту лужної фосфатази у сироватці крові хворих на гонартроз вказує на порушення утворення пірофосфату, який, в свою чергу, є антагоністом мінералізації. Дефіцит пірофосфату може спричиняти кальцифікацію суглобових хрящів при остеоартрозі.

Екстрацелюлярний матрикс хряща містить значну кількість ферментів, які експресуються хондроцитами. По-перше, це ферменти, які діють на заключних стадіях анаболічних процесів і завершують посттрансляційний процесинг структурних макромолекул матриксу (колагену і протеогліканів) після їх виходу із клітин та збирання їх у супрамолекулярні агрегати. По-друге, це ферменти, які здійснюють катаболізм структурних макромолекул – металопротеази (матриксини) та інші протеолітичні ферменти. Розпад ГАГ у тканинах, в основному, здійснюється лізосомальними ферментами – гіалуроноглюкозамінідазою та гіалуроно-глюкуронідазою, сумарну активність яких зазвичай називають гіалуронідазною активністю. Дослідження гіалуронідазної активності дає цінну інформацію про порушення рівноваги між біосинтетичними та катаболічними процесами в обміні ГАГ при ушкодженнях сполучної тканини. При дії гіалуронідази на колагенові волокна останні розпадаються на окремі фібрили, які при цьому зберігають свої оболонки і є комплексом колагенового білка і протеогліканів.

Досліджуючи порушення метаболізму сполучної тканини на ранніх стадіях гонартрозу, неможливо не зупинитися на колагені, з якого побудовані фібрили екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини. Колаген хрящової тканини має особливу структуру і амінокислотний склад, тому його називають колагеном II типу. На сьогодні відомо близько 25 типів колагену, кожен з яких має певні особливості структури поліпептидного ланцюга, молекулярну формулу і локалізацію. Колаген II типу локалізується у гіаліновій хрящовій тканині, склоподібному тілі та міжхребцевих дисках. Колаген містить такі амінокислоти, як пролін і оксипролін (гідроксипролін). Оксипроліну належить важлива роль у стабілізації вторинної структури колагену. Відносно високий вміст оксипроліну у колагені дозволяє використовувати визначення концентрації оксипроліну у тканинах у якості маркера загальної концентрації колагенових білків. В ортопедії і травматології вміст оксипроліну в сечі використовується як маркер катаболізму колагену, а концентрація оксипроліну може служити показником інтенсивності даного процесу. Зміни екскреції оксипроліну можуть бути наслідком деградації колагенових структур уражених суглобів, при цьому відбувається збільшення у сечі й уронових кислот (глюкуронової та ідуронової) – компонентів ГАГ, які, в свою чергу, входять до складу протеогліканів сполучної тканини. Наприклад, хондроїтин-6-сульфат хрящової тканини, який входить до складу II фракції ГАГ, складається із глюкуронової кислоти, і має сильний ступінь взаємодії із колагеном II типу, потенційно може бути джерелом зростання екскреції уронових кислот за рахунок глюкуронату внаслідок деструктивних процесів у суглобовому хрящі. В свою чергу, інтенсивність катаболізму колагену визначається ступенем його структурної стабільності, яка

підтримується системою внутрішніх і зовнішніх міжмолекулярних зв'язків. У результаті розпаду колагену у крові та сечі з'являється оксипролін, який вказує на нестабільність міжмолекулярних зв'язків у колагенових структурах суглобів хворих на гонартроз. За результатами дослідження показників оксипроліну та уронових кислот було встановлено, що у пацієнтів на ранніх стадіях гонартрозу відбувалося помірне збільшення екскреції цих метаболітів із сечею **(табл. 2)**.

Таблиця 2 – Рівень екскреції оксипроліну та уронових кислот із сечею хворих на I–II стадіях гонартрозу (M±m)

Біохімічні маркери	Клінічно здорові особи, n=30	Хворі на гонартроз, n=80
Оксипролін, мг/л	26,0±0,57	42,5±0,97 ***
Уронові кислоти, мг/л	4,1±0,09	5,6±0,18 ***

Примітка: *** – p<0,001 порівняно із клінічно здоровими.

Рівень екскреції оксипроліну збільшився у хворих на ранніх стадіях гонартрозу на 63,5 %, уронових кислот – на 27,3 % порівняно з клінічно здоровими особами. Очевидно, це пов'язано із розшаруванням колагенових волокон й вивільненням його основного метаболіту оксипроліну із сполучної тканини. Деградація хрящової тканини колінних суглобів на початкових стадіях розвитку захворювання на гонартроз супроводжується підвищенням екскреції уронових кислот, що зумовлено підвищенням катаболізму протеогліканів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини. Ці тести можуть бути інформативні для оцінки перебігу гонартрозу та контролю ефективності його лікування.

Висновки

1. За результатами дослідження біохімічних маркерів у сироватці крові хворих на I–II стадіях гонартрозу було встановлено збільшення вмісту фібронектину – на 34,1 %, активності гіалуронідази – на 26,9 %, лужної фосфатази та її кісткового ізоферменту – на 94,5 %, що свідчить про пошкодження хрящової тканини колінних суглобів на ранніх стадіях хвороби.
2. Збільшення рівня екскреції оксипроліну та уронових кислот у сечі на 63,5 і 36,6 % відповідно зумовлено деградацією молекул колагену і протеогліканів хрящової тканини уражений колінних суглобів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується розробка діагностичного алгоритму для обстеження хворих на гонартроз на основі вищерозглянутих біохімічних маркерів крові та сечі.

References

1. Kim LB. Soedinitelnaya tkan i problema sotsialno znachimykh zabolevaniy cheloveka. *Vestnik Novosibirskoho hosudarstvennoho universiteta. Seriya: Biolohiya, klinicheskaya meditsina*. 2010; 8 (1): 162–70. [Russian].
2. Omelyanenko NP, Slutskiy LI. *Soedinitelnaya tkan (histofiziolohiya i biokhimiya):* monohrafiya. T 2. M: Izvestiya; 2010. 600 s. [Russian].
3. Filipenko VA, Leontyeva FS, Tulyakov VO, Korzh IV. Pokazniki metabolizmu hlikoproteyiniv ta hlikozaminohlikaniv u diahnostitsi perebihu osteoartrozu velikikh suhlobiv. *Litopis travmatolohiyi ta ortopediyi*. 2008; 1: 81–4. [Ukrainian].
4. Starodubtseva IA. *Vliyanie nizkointensivnoho lazernoho izlucheniya na pokazateli hlikozaminohlikanov u bolnykh osteoartrozom*: avtoref. dis. … kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Med.). Voronezh; 2008. 22 s. [Russian].
5. Boeva IA. Mesto syvorotochnykh urovney S-reaktivnoho belka i provospalitelnykh tsitokinov v opredelenii stepeni aktivnosti sustavnoho sindroma pri osteoartroze. *Ukrainskiy medichniy almanakh*. 2008: 11 (4): 19–22. [Russian].
6. Matveeva EL, Osipova EV, Hasanova AH, Chehurov OK. Osobennosti sinovialnoy sredy sustavov i subkhondralnoy zony kosti pri honartroze. *Travmatolohiya i ortopediya Rossii*. 2011: 4 (62): 18–22. [Russian].
7. Huzhevskiy IV, Herasimenko SI, Mahomedov AA, i dr. K voprosu o lokalnom lechenii nekotorykh tipov pervichnoho honartroza u vzroslykh. *Ukrainskiy zhurnal klinichnoi ta laboratornoi meditsini*. 2009; 4 (1): 70–4. [Russian].
8. Karpishchenko AI. *Meditsinskie laboratornye tekhnolohii i diahnostika*. T 2. SPb: Intermedika; 1999. 307 c. [Russian].
9. Morozenko DV, Leontyeva FS. Metodi doslidzhennya markeriv metabolizmu spoluchnoi tkanini u klinichniy ta eksperimentalniy meditsini. *Molodiy vcheniy*. 2016; 2 (29): 168–72. [Ukrainian].
10. Hlants S. *Mediko-biolohicheskaya statistika*. Per. s anhl. M: Praktika; 1998. 459 s. [Russian].

УДК 616.72-002.1:577.15

АКТИВНОСТЬ МАРКЕРНЫХ ФЕРМЕНТОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ И НАРУШЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ НА РАННИХ СТАДИЯХ ГОНАРТРОЗА

Маколинець К. В., Маколинець В. И., Морозенко Д. В., Глебова Е. В.

Резюме. В статье рассмотрены вопросы определения активности маркерных ферментов (гиалуронидазы, щелочной фосфатазы и ее костного изофермента), концентрации фибронектина в сыворотке крови и уровень экскреции оксипролина и уроновых кислот с мочой у пациентов I–II стадиях гонартроза.

Концентрация фибронектина в сыворотке крови у обследованных пациентов была увеличена на 34,1 %. Рост концентрации фибронектина можно объяснить его непосредственным содержанием в экстрацеллюлярного матрикса суставов, в которых за счет развития воспалительно-деструктивных процессов происходит дестабилизация связи хондроцитов с матриксом. Фибронектин стабилизирует связи и структуру матрикса хрящевой ткани, связываясь с олигомерным белком хрящевого матрикса и с декорином на поверхности коллагеновых фибрилл. Деструкция протеогликанов в хрящевой ткани суставов осуществляется лизосомальными ферментами – гиалуроноглюкозаминидазою и гиалурона-глюкуронидазы, суммарную активность которых обычно называют гиалуронидазной активностью. Активность гиалуронидазы была увеличена на 26,9 % по сравнению с клинически здоровыми лицами. Исследование гиалуронидазной активности указывает на нарушение равновесия между биосинтетическими и деструктивными процессами в метаболизме гликозаминогликанов при повреждении хряща, а также является маркером воспалительно-деструктивных процессов в синовиальной жидкости суставов при остеоартрозе. Установлено нами рост активности гиалуронидазы в сыворотке крови части пациентов на I–II стадиях гонартроза указывает на участие фермента в развитии воспалительно-деструктивного процесса. Этот процесс сопровождается деполимеризацию макромолекул протеогликанов суставного хряща, в том числе гиалуроновой кислоты – одного из компонентов синовиальной жидкости. Также одним из наиболее информативных маркеров остеобластической активности костной ткани является активность костного изофермента щелочной фосфатазы. Увеличение активности щелочной фосфатазы и ее костного изофермента на 94,5 % свидетельствует о повреждении хрящевой ткани коленных суставов на ранних стадиях болезни. Коллаген хрящевой ткани имеет особую структуру и аминокислотный состав, поэтому его называют коллагеном II типа, который содержит аминокислоты пролина и оксипролина (гидроксипролин). Оксипролина принадлежит важная роль в стабилизации вторичной структуры коллагена. Относительно высокое содержание оксипролина в коллагене позволяет использовать определение концентрации оксипролина в тканях в качестве маркера общей концентрации коллагеновых белков. Содержание оксипролина в моче используется в качестве маркера катаболизма коллагена, а концентрация оксипролина может служить показателем интенсивности данного процесса. Уровень экскреции оксипролина как маркера катаболизма коллагена увеличился у больных на ранних стадиях гонартроза на 63,5 %, уронових кислот – на 27,3% по сравнению с клинически здоровыми лицами. Очевидно, это связано с расслоением коллагеновых волокон и высвобождением его основного метаболита оксипролина с соединительной ткани. Деградация хрящевой ткани коленных суставов на начальных стадиях развития заболевания гонартроз сопровождается повышением экскреции уроновых кислот, что обусловлено повышением катаболизма протеогликанов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Эти тесты могут быть информативны для оценки течения гонартроза и контроля эффективности его лечения.

Ключевые слова: гонартроз, гиалуронидаза, фибронектин, щелочная фосфатаза, костный изофермент щелочной фосфатазы, оксипролина, уроновые кислоты.

UDC 616.72-002.1:577.15

The Serum Marker Enzymes Activity and Metabolic Connective Tissue Disorders in Patients on Early Stages of Osteoarthritis of the Knee Joints

Makolinets K. V., Makolinets V. I., Morozenko D. V., Gliebova K. V.

Abstract. The article deals with the determination of the marker enzymes activity (hyaluronidase, alkaline phosphatase and its bone isoenzymes), serum and urine concentrations of fibronectin, uric acid and uric acid in patients with osteoarthritis of the knee joints of the 1-st and 2-nd stage. The concentration of serum fibronectin in the studied patients increased to 34.1 %. The increase in the concentrations of fibronectin causes by its direct combination of extracellular matrix in the joints, which, in the development of inflammatory and destructive process, is destabilizing due to chondrocytes with a matrix. Fibronectin stabilizes the ligaments and structure of the matrix of cartilage tissue, binds to the oligomeric protein of the cartilaginous matrix and adorns the surface of collagen fibrils. Lysosomal enzymes – hyaluronucleosaminidase, carried out the destruction of proteoglycans in the cartilage of the joints and hyaluron-glucuronidase, the total activity is usually called hyaluronidase activity. The activity of hyaluronidase was increased to 26.9 % compared with clinically healthy subjects. Investigation of hyaluronidase activity indicates an imbalance between destructive and biosynthetic processes in the metabolism of glycosaminoglycans in cartilage is damaged and it is a mark of inflammatory and destructive processes in the synovial fluid of the joints in osteoarthritis. The increase in serum hyaluronidase activity in some patients on the I–II stages of knee osteoarthritis, which was established during the study, indicates that the enzyme is involved in the development of the inflammatory and destructive process. This process is accompanied

by depolymerization of the macromolecules of the proteoglycans of the articular cartilage, including hyaluronic acid, one of the components of the synovial fluid. In addition, one of the most informative markers of osteoblastic activity of bone tissue is the activity of bone isoenzymes of alkaline phosphatase. An increase in the activity of alkaline phosphatase and its bone isoenzymes in 94.5 % indicate damage to the tissues of the cartilage of the knee joints on the early stages of the disease. Cartilage collagen has a special structure and amino acid composition, so it is called collagen type II, which contains amino acids, proline and oxyproline (hydroxyproline). Oxiproline has an important role in stabilizing the secondary collagen structure. The relatively high content of oxyproline in collagen allows us to use the determination of the concentration of oxyproline in tissues as a marker for the total concentration of collagen proteins. The content of oxyproline in urine is used as a catabolism marker for collagen, and the concentration of oxyproline can serve as an indicator of the intensity of this process. The level of oxyproline excretion as a marker of increased catabolism of collagen in patients with early of osteoarthritis of the knee joints up to 63.5 %, uronic acids – by 27.3 % compared with clinically healthy subjects. Obviously, it is caused by a bunch of collagen fibers and the release of its main metabolite of oxyproline from the connective tissue. The knee cartilage degradation in the early stages of the disease with knee osteoarthrosis is accompanied by an increase in excretion of uronic acids due to increased catabolism of proteoglycans in the extracellular matrix of the connective tissue. These tests can be informative to assess the course of osteoarthritis of the knee joints and control the effectiveness of its treatment.

Keywords: osteoarthritis of the knee joints, hyaluronidase, fibronectin, alkaline phosphatase, bone alkaline phosphatase isoenzymes, oxyproline, uronic acid.

Стаття надійшла 20.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.094
УДК 616.12-005.4-089.843-036.82/.83

Науменко Л. Ю.[1], Борисова І. С.[1], Березовський В. М.[1], Концур В. М.[2], Бахмач В.М.[2]

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ЕКСПЕРТИЗА І ПОКАЗНИКИ РЕАБІЛІТАЦІЇ У ХВОРИХ НА ІХС ПІСЛЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦІЇ

[1]ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», кафедра медико-соціальної експертизи і реабілітації ФПО (зав. каф. - доц. Березовський В. М.), Дніпро

[2] КЗ «Обласний клінічний центр МСЕ ДОР» (головний лікар, к.мед.н. Концур В. М.), Дніпро

doctorinnaborisova1@gmail.com

В роботі на основі аналізу показників інвалідності та реабілітації в Дніпропетровській області за період з 2015-2016 рр. (КЗ «Обласний клінічний центр МСЕ ДОР» розглянуто реабілітаційні можливості кардіохірургічного лікування ІХС і визначено медико-соціальні підходи до визначення груп інвалідності у хворих на ІХС після АКШ. Аналіз посильних документів на МСЕ хворих та інвалідів внаслідок ІХС, що перенесли оперативні втручання на серці в 2016 році в Дніпропетровській області, визначив, що задовільні результати в перший рік склали: повне зникнення стенокардії - у 31% хворих, зниження ФК стенокардії - у 69% оперованих ; відновили свою працездатність 32,5% хворих. Таким чином, частка повної реабілітації інвалідів з ІХС після оперативних втручань в 2016 році в Дніпропетровській області склав 42,4 %, що свідчить що високий реабілітаційний потенціал операцій по відновленню коронарного кровообігу.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, оперативне лікування, медико-соціальна експертиза.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробка клініко-експертних підходів до оцінки обмеження життєдіяльності хворих та інвалідів з ревматичними враженнями суглобів, внутрішніх органів та визначення реабілітаційного потенціалу на різних стадіях захворювань», № державної реєстрації 0105U007832, шифр ІН.05.06.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є головною причиною смерті в Україні та у всьому світі. За оцінками ВОЗ, в 2012 році від ССЗ померло 17,5 мільйона осіб, що склало 31% усіх випадків смерті у світі. З цього числа 7,4 мільйонів осіб померли від ішемічної хвороби серця (ІХС) [1, 2, 3, 4, 5]. Первинною профілактикою ІХС є боротьба з факторами ризику: вживання тютюну, ожиріння і нездорова їжа, відсутність фізичної активності тп активне медикаментозне лікування стенокардії та підвищеного рівня АТ [1, 3, 8].

Незважаючи на досить широкі можливості терапевтичного лікування і профілактики, основним методом вибору відновлення кровообігу і нормалізації гемодинаміки у переважної більшості хворих стає хірургічне втручання. В останні десятиліття були розроблені і впроваджені методи судинної мікрохірургії, вдосконалені конструкції штучних клапанів серця, вдосконалена техніка і тактика ремоделювання міокарду і пластики клапанів. Головна мета при хірургічному лікування ІХС є відновлення коронарного кровоточу [1, 6, 7]. Це досягається операціями прямої реваскуляризації – аортокоронарного шунтування (АКШ) і маммаровенечного анастомозу (МВС). Операція аортокоронарного шунтування отримала свою назву від слова «шунти» - анастомози, які хірурги ставлять для створюють обхідні шляхи на судинах, для збільшення притоку крові в серце.

В наші дні показання до КШ формулюються на основі принципів доказової медицини. В Україні в кардіологічній практиці використовуються рекомендації Інформаційно-методичного комітету ACC/AHA (Американського Кардіологічного Коледжу і Американської Асоціації Серця) та Європейські рекомендації по реваскуляризації серця, 2013, 2015 рр. Це: стеноз лівої коронарної артерії на 50% і більше; звуження всіх судин серця на 70% і більше; сильний стеноз проксимального відділу передньої міжшлуночкової артерії, який поєднується з ще двома стенозами артерій серця [1, 8]. АКШ та стентування сьогодні - стандарт в лікуванні багатьох кардіологічних пацієнтів і розглядається як метод високоефективної реабілітації. У 2/3 хворих, яким виконують АКШ або стентування, оперативне втручання проводять за методом черезшкірного доступу. Операцію можливо виконувати і при нестабільній стенокардії, і ІМ, і при ЦД та множинному ураженні коронарних судин. Якщо розглядати даний метод лікування з точки зору летальності, то в порівнянні з симптоматичною антиангинальною терапією смертність після реваскуляризації в три рази нижче;

порівняно з тривалою протиішемічною терапією - в два рази нижче [1, 9]. Летальність в абсолютних цифрах при проведенні реваскуляризації не перевищує 2-3%. [10].

Мета роботи. На основі аналізу показників інвалідності та реабілітації в Дніпропетровській області за період з 2015-2016 рр. (КЗ «Обласний клінічний центр МСЕ ДОР» (головний лікар, к.мед.н. В.М. Концур, м. Дніпро) розглянути реабілітаційні можливості кардіохірургічного лікування ІХС і визначити медико-соціальні підходи до визначення груп інвалідності у хворих на ІХС після АКШ.

Об'єкт і методи дослідження. Об'єктом дослідження були медико-соціальні справи та форми 088 (Направлення на МСЕК) хворих та інвалідів, що були направлені для проходження медико-соціальної експертизи за період 2014- 2016 рр. в КЗ «Обласний клінічний центр МСЕ ДОР» (головний лікар, к.мед.н. В.М. Концур. М. Дніпро) з приводу ІХС, в тому числі після оперативних втручань. Діагноз ІХС було верифіковано відповідно сучасних загальноприйнятих методів дослідження [1, 5].

Результати дослідження та їх обговорення. В Україні упродовж останніх десятиліть захворюваність на ССЗ зросла практично вдвічі. Стабілізація рівня захворюваності, збереження позитивної динаміки смертності від хвороб системи кровообігу можуть бути досягнуті не тільки за умови комплексної дії на чинники, що впливають на стан здоров'я населення, підвищення мотивації людей до дотримання здорового способу життя, а й використання ефективних хірургічних методів лікування ІХС. В 2015 р. інвалідність внаслідок хвороб ССС в нашій країні продовжує посідати перше рангове місце в структурі первинної інвалідності, як дорослого населення (22,4 %), так і населення працездатного віку (19,4 %) [3, 4]. Однак зберігається тенденція зниження її питомої ваги в структурі первинної інвалідності населення за формами захворювань в Україні [3]. Серед дорослого населення відбулося зростання ішемічної хвороби серця на 2,9 % [2, 3]. Показники первинної інвалідності серед дорослого населення від ССР в Дніпропетровській області порівняно з показниками по Україні представлені в **таблиці 1**.

В Дніпропетровській області інтенсивний показник інвалідності від ССЗ в 2015 і в 2016 роках не перевищував загальноукраїнські показники і становив у дорослого та працездатного населення 8,3 та 9,3, відповідно. При цьому, провідне місце серед причин інвалідності і серед дорослого і серед працездатного населення займає ІХС. Таким чином, динаміка первинної інвалідності ССЗ, у дорослого населення за останні роки стабільно залишається на рівні, нижчому за загальноукраїнський рівень. Показники первинної інвалідності серед дорослого населення в Дніпропетровській області по віковим групам за 2014-2016 рр. Щодо динаміки інтенсивного показника інвалідності при ІХС, як і показників по ревматизму, ЦВП, то він за 2014-2016 рр. залишався нижче загальноукраїнських.

Таблиця 1 – Показники первинної інвалідності серед дорослого населення від серцево-судинних захворювань в Дніпропетровській області порівняно з показниками України

Нозологія/ роки	Інтенсивні показники серед дорослого населення					
	2014 рік		2015 рік		2016 рік	
	Дніпр. обл./ Україна		Дніпр. обл. / Україна		Дніпр. обл./ Україна	
Хвороби системи кровообігу всього	7,9	9,9	8,6	9,4	8,2	9,4
Ревматизм	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
ГБ	0,2	0,4	0,1	0,3	0,2	0,3
І Х С	2,9	3,7	3,4	3,6	3,0	3,6
ЦВП	3,0	4,0	3,5	3,8	3,2	3,8
Хвороби артерій та вен	0,3	0,7	0,5	0,6	0,3	0,6

Показники первинної інвалідності серед дорослого населення в Дніпропетровській області по групам інвалідності за 2014-2016 рр. серед хворих із СС захворюваннями, в тому числі хворих на ІХС представлені в **таблиці 2.**

Із наведених в **таблиці 3** даних видно, що рівень первинної інвалідності із року в рік у Дніпропетровській області залишається на статистично вірогідно однаковому рівні. Біля половини хворих на ССЗ при первинному огляді визнаються інвалідами третьої групи. Трохи більш третини – інваліди

Таблиця 2 – Показники первинної інвалідності серед дорослого населення в Дніпропетровській області по групам інвалідності за 2014-2016 рр.

			1 група		П група		Ш група	
			абс. числа	%	абс. числа	%	абс. числа	%
Всього інвалідів від ССЗ	2014	2164	339	15,8	690	31,9	1135	52,45
	2015	2159	335	15,51	667	30,40	1157	53,59
	2016	2206	324	14,71	708	32,09	1174	53,2
ІХС	2014	782	10	1,29	204	26,08	568	72,63
	2015	746	9	1,21	201	26,94	536	71,85
	2016	793	8	9,8	221	27,8	574	72,4

другої групи та а близько 15% хворих визнаються інвалідами першої групи. Значне перевищення інтенсивного показника первинної інвалідності при ІХС зафіксовано в м. Дніпро (4,7 на 10 тис.), по сільській місцевості - у Солонянському районі (6,2 на 10 тис). Високими також залишаються показники первинної інвалідності від ІХС у мешканців Томаківського, Криничанського, Петропавлівського та Криворізького районів. Кількість інвалідів внаслідок ІХС, що перенесли оперативні втручання на серці в 2016 році, їх розподіл за групами інвалідності та за місцем мешкання представлені в **таблиці 3.**

Таблиця 3 – Кількість інвалідів внаслідок ІХС, що перенесли оперативні втручання на серці в 2016 році

Показник	АКШ	Стентування коронарних артерій	Всього
Всього (накопичена)	139	304	443
Первинна інвалідність	46	107	153
Жителів міста	43	95	138
I група		-	-
II група	25	22	47
III група	18	73	91
До 39 років	-	2	2
Від 40 до 60 років	34	87	121
У пенсійному віці	9	6	15
Жителів сільської місцевості	3	12	15
I група	-	-	-
II група	2	1	3
III група	1	11	12
До 39 років	-	1	1
Від 40 до 60 років	3	10	13
У пенсійному віці	-	1	1

За даними літератури, задовільні віддалені результати (у терміни від 3 до 5 років) повне зникнення або зниження ФК стенокардії складають від 69% до 73-80% після АКШ і 95-98% після стентування коронарних артерій [9]. При цьому, щорічна частота рецидивів стенокардії складає не більше 3,5% випадків. Впродовж перших 5 років після операції напади стенокардії виникають лише у 30-45% оперованих. Після балонної дилатації рестенози спостерігаються у 17-35% хворих, переважно в перші 6 мес після операції [7, 9]. Відомо, що 5-річна виживаємість після хірургічного лікування досягає 90% [8]. При цьому, добрі та задовільні результати із зникненням або зменшенням СН і підвищенням фізичної працездатності зустрічається приблизно у 80% випадків, що є запорукою значного реабілітаційного потенціалу для людей з інвалідністю.

Аналіз посильних документів на МСЕ (Форми 088 та дані анамнезу) хворих та інвалідів внаслідок ІХС, що перенесли оперативні втручання на серці в 2016 році в Дніпропетровській області, визначив, що задовільні результати в перший рік склали: повне зникнення стенокардії - у 31% хворих, зниження ФК стенокардії - у 69% оперованих (із них більше ніж у половини на два класи). Відновили свою працездатність 32,5% хворих. Таким чином, відсоток реабілітації інвалідів з ІХС після оперативних втручань в 2016 році в Дніпропетровській області склав 42,4 %, що свідчить що високий реабілітаційний потенціал операцій по відновленню коронарного кровообігу. Таким чином, проведення у хворих на ІХС хірургічних методів реваскуляризації призводить до покращання якості життя хворого за рахунок підвищення толерантності до фізичних навантажень за умов відсутності чи зменшення кількості нападів стенокардії, покращання скоротливої здатності міокарда. Успіх операції залежить від повноти реваскуляризації, частотою виникнення рестенозів, від реабілітаційного потенціалу хворого (вік, супутня патологія, тощо). У зв'язку з цим, відсоток реабілітації інвалідів після оперативних втручань не може бути абсолютним. У Європейських рекомендаціях 2013 р. сформульовано: "Мета лікування хворих із стабільною коронарною хворобою серця - зменшити симптоми і поліпшити прогноз".

Критерії експертизи працездатності після реваскуляризації серця визначаються: інтенсивністю больового синдрому, що характеризується ФК стенокардії, стадією СН та станом фізичної працездатності. Всі означені показники при вдалій реваскуляризації серця повинні мати позитивну динаміку. На підставі великої кількості перспективних та ретроспективних досліджень у даний час знайдено певний консенсус між кардіологами та хірургами, що до ефективності лікування ІХС. Основною метою як медикаментозного, так і хірургічного лікування є продовження життя пацієнтів і усунення симптомів стенокардії для поліпшення якості життя хворих [2].

Критерії відновлення працездатності після оперативного лікування ІХС: стабілізація гемодинамічних показників; нормалізація активності «серцевих» амінотрансфераз; нормалізація лабораторних даних; - ліквідація ускладнень; достатня фізична активність (I і II ФК); психологічна адаптація. Сроки стаціонарного перебування можуть бути подовженні при виникненні ІМ, ПР або інфекційних післяопераційних ускладнень. Загальні сроки непрацездатності не повинні перевищувати 4 місяців.

Протипоказані види і умови праці: робота, пов'язана зі значною фізичною і нервово-психічною

напругою; робота на висоті; робота в несприятливих умовах зовнішнього середовища; робота з дією токсичних речовин.

Показання для направлення на МСЕ: продовження лікування у зв'язку із операційними ускладненнями для хворих із сприятливим трудовим прогнозом; необхідність трудової реабілітації (для хворих, що працюють в протипоказаних умовах); визначення групи інвалідності хворим з III і IV ФК стенокардії після операції, з гемодинамічно значимими порушеннями ритму, важкими післяопераційними ускладненнями.

Стандарти обстеження при направленні на МСЕ: клінічний аналіз крові; біохімічне дослідження; коагулограма; ЕКГ у спокої, добове моніторування АТ та ЕКГ; ехоКГ дослідження; рентгенограма грудної клітки; ВЕМ дослідження або тест з 6 хвилинним навантаженням (в динаміці) [2].

Критерії груп інвалідності відповідно до Постанови КМ №1317. III група інвалідності може бути встановлена хворим з помірним обмеженням життєдіяльності. Помірне обмеження життєдіяльності виникає у хворих з ефективним закінченим лікуванням I, II ФК без ознак СН або з СН II-А ст., з порушеннями ритму легкого ступеню. У тих хворих, які працюють в не протипоказаних умовах праці, працездатність не порушується, у зв'язку з чим група інвалідності не встановлюється. У тих хворих, які працюють в протипоказаних умовах праці, здатність до виконання роботи порушується 1 ступеню, що є критерієм встановлення III групи інвалідності. Помірне обмеження життєдіяльності виникає також у хворих з ефективним закінченим лікуванням III ФК з СН II-А ст., що є критерієм III групи інвалідності. У хворих ІХС після реваскуляризації з III ФК при вираженому зниженні функціональних резервів ССС (зниження ФВ ЛШ) або з ознаками СН 11Б ст. виникають виражені обмеження життєдіяльності, коли трудова діяльність може здійснюватися лише в спеціально створених умовах, що є критерієм встановлення II група інвалідності. Важливо, що значне порушення скорочувальної функції ЛШ, що проявляється в значному зниженні ФВ ЛШ розглядається як несприятлива прогностична ознака. Встановлення I групи інвалідності у хворих після реваскуляризації можливо за умов виникнення необхідності постійного стороннього догляду, що може бути у хворих з III-IV ФК з СН IIБ та III ст.

Висновки

1. ІХС разом з ішними захворюваннями ССС є головною причиною смерті та інвалідності як в Україні так і у всьому світі. Реваскуляризація міокарда у хворих на ІХС є визнаним і ефективним засобом лікування прогресуючих і резистентних до медикаментозного лікування форм коронарної недостатності і вважається ефективним реабілітуючим фактором.
2. Аналіз медико-експертних справ людей з інвалідністю в Дніпропетровській області за 2014-2016 рр. довів, що реваскуляризація міокарда у хворих на ІХС є ефективним реабілітуючим фактором для людей з інвалідністю. Відсоток реабілітації інвалідів з ІХС після оперативних втручань в 2016 році в Дніпропетровській області склав 42,4 %, що свідчить що високий реабілітаційний потенціал операцій по реваскуляризації.

Перспективи подальших досліджень. Проведення у хворих на ІХС хірургічних методів реваскуляризації призводить до покращання якості життя за рахунок підвищення толерантності до фізичних навантажень. Але не завжди результати оперативного лікування призводять до повного відновлення життєдіяльності хворого. Приблизно 20% хворих, що перенесли реваскуляризацію не відновлюють свою працездатність. Успіх оперативного відновного лікування залежить від богатьох чинників: віку, статі і навіть, матеріального благополуччя. Саме це окреслює коло подальших наукових досліджень.

References

1. Knyshov HV. Kardiokhirurhiya v Ukraine: proshloe, nastoyashchee, budushchee. *Sertse i sudini*. 2003; 1: 8–14. [Russian].
2. Naumenko LYu, ta in. *Osnovi mediko-sotsialnoi ekspertizi i reabilitatsiyi khvorikh ta invalidiv*. Ch. I. Dnipropetrovsk; 2013. 327 s. [Ukrainian].
3. Ipatov AV, Holik VA, ta in. *Osnovni pokazniki invalidnosti ta diyalnosti mediko-sotsialnikh komisiy Ukraini za 2015 rik: analitiko-informatsiyniy dovidnik*. Za red SI Chernyaka. Dnipropetrovsk: Royal-Print; 2015. 162 s. [Ukrainian].
4. *Pro stanovishche osib z invalidnistyu v Ukraini. Natsionalna dopovid. Ministerstvo sotsialnoi politiki Ukraini DU naukovo-doslidniy institut sotsialno-trudovikh vidnosin*. Kiyiv; 2013. 198 s. [Ukrainian].
5. Sokolov YuM. *Koronarna khvoroba – suchasni invazivni pidkhodi v likuvanni*. *Vibrani lektsiyi Ukrainskoi kardiolohichnoi shkoli: Poyednannya sertsevo-sudinnikh ta inshikh khvorob vnutrishnikh orhaniv: viznachennya prioritetiv likuvannya ta poperedzhennya uskladnen*. K: Maksimov; 2005. p. 114–31. [Ukrainian].
6. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patient with multivessel disease. *N Engl J Med*. 1996 July; 335: 217–25. DOI: 10.1056/NEJM199607253350401

7. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation*. 1983; 68 (5): 951–60.
8. European Coronary Surgery Study Group. Long–term results of prospective randomized study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet.* 1982; 2: 1173–80.
9. Lawric M, Morris G, Howell J, Ogura JW, Spencer WH III, Cashion WR, Winters WL, Beazley HL, Chapman DW, Peterson PK, Lie JT. Results of coronary bypass more than five years after operation in 434 patients: clinical treadmill exercise and angiographic correlation. *Am J Cardiol*. 1977; 40 (8): 665–72. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(77)90180-1
10. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, Davis K, Killip T, Passamani E, Norris R, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of the 10–year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet.* 1994; 344: 563–70.

УДК 616.12-005.4-089.843-036.82/.83

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА И ПОКАЗАТЕЛИ РЕАБИЛИТАЦИИ У БОЛЬНЫХ ИБС ПОСЛЕ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

Науменко Л. Ю., Борисова И. С., Березовский В. М., Концур В. М., Бахмач В.М.

Резюме. В работе на основе анализа показателей инвалидности и реабилитации в Днепропетровской области за период с 2015-2016 гг. (КУ «Областной клинический центр МСЭ ДОР» рассмотрены реабилитационные возможности кардиохирургического лечения ИБС и определены медико-социальные подходы к определению групп инвалидности у больных ИБС после аортокоронарного шунтирования. Анализ посильных документов на МСЭ больных и инвалидов с ИБС, перенесших оперативные вмешательства на сердце в 2016 году в Днепропетровской области, выявил, что удовлетворительные результаты в первый год составили: полное исчезновение приступов стенокардии - у 31% больных, снижение ФК стенокардии – у 69% оперированных; возобновили свою работоспособность - 32,5% больных. Таким образом, часть полной реабилитации инвалидов по ИБС после оперативных вмешательств в 2016 году в Днепропетровской области составил 42,4%, что свидетельствует о высоком реабилитационном потенциале операций по восстановлению коронарного кровообращения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, оперативное лечение, медико-социальная экспертиза.

UDC 616.12-005.4-089.843-036.82/.83

Medical-Social Expertise and Rehabilitation Indicators in Patients with Chronic after Roascularization

Naumenko L. Yu., Borisova I. C., Berezovsky V. M., Kontsur V. M., Bahmach V. M.

Abstract. Current research is a part of "Development of expert clinical approaches to assessing disability and disabled patients with rheumatic impressions joints, internal organs and the definition of rehabilitation potential in various stages of diseases» study, № state registration 0105U007832, IN.05.06 code.

Objectives. The article is based on the analysis of disability and rehabilitation indicators in the Dnipropetrovsk region from 2015-2016 years. (KO "ITU Regional Clinical Center DOR" (chief doctor, PhD VM Kontsur. M. Dnipro) The paper examines the possibility of rehabilitation cardiac surgical treatment of CHD and to determine medical and social approaches to the definition of disability groups in patients with coronary heart disease after CKD.

Results and discussion. According to the analysis of ITU documents (Forms 088 and a history) disabled due to coronary artery disease patients were examined. They underwent surgery on the heart in 2016 in Dnipropetrovsk region, stated that satisfactory results in the first year were: the complete disappearance of angina - in 31% of patients reduction of FC angina - in 69% of operated (of which more than half in two classes). Ability to work was restored in 32.5% of patients. Thus, the percentage of rehabilitation of disabled people with coronary heart disease after surgery in 2016 in Dnipropetrovsk region was 42.4%, indicating high potential of rehabilitation operations to restore coronary circulation.

Conclusions. CHD, along with the diseases of the CCS, is the main cause of death and disability, both in Ukraine and all over the world. Myocardial revascularization in patients with coronary heart disease is a recognized and effective mean of treating progressive and resistant to medical treatment forms of coronary insufficiency and is considered an effective rehabilitation factor. Analysis of expert examination of people with disabilities in

the Dnipropetrovsk region for the 2014-2016 demonstrated that myocardial revascularization in patients with coronary artery disease is an effective factor for rehabilitating people with disabilities. The percentage of rehabilitation of invalids with coronary heart disease after surgical interventions in 2016 in the Dnipropetrovsk region was 42.4%, which indicates that high rehabilitation potential of revascularization operations.

The management of surgical methods of revascularization in patients with coronary heart disease leads to an improvement in the quality of life by increasing tolerance to physical activity. However, the results of surgical treatment not always lead to a complete recovery of the patients. Approximately 20% of patients undergoing revascularization do not restore their ability to work. The success of surgical restorative treatment depends on many factors: age, sex, and even material well-being. Such issues can be an acute topic for the further research.

Keywords: ischemic heart disease, operative treatment, medical and social examination.

Стаття надійшла 14.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.100
УДК 61.618.173+61.616.379-008.64

Павловська М. О.

СОМАТИЧНИЙ ТА ГІНЕКОЛОГІЧНИЙ СТАТУС ЖІНОК З КЛІМАКТЕРИЧНИМ СИНДРОМОМ НА ТЛІ СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

ibolit@i.ua

У клінічній практиці пацієнти з соматоформними розладами спостерігаються досить часто, і майже завжди виникають певні складності щодо їхньої нозологічної оцінки. Метою даного дослідження стала клінічна характеристика жінок з клімактеричним синдромом на тлі соматоформних розладів, та оцінка їх соматичного та гінекологічного статусу. Для цього було обстежено 105 жінок із клімактеричним синдромом легкого (29%) та середнього ступенів тяжкості (71%). У всіх обстежених жінок вивчали анамнез життя, гінекологічний і загальносоматичний анамнез для виявлення екстрагенітальної патології.

У жінок із патологічним перебігом клімактеричного синдрому спостерігається виражена вегетативна дисфункція, яка прогресивно посилювалася зі збільшенням тяжкості клімактеричного синдрому. Синдром вегетативної дисфункції за шкалою Вейна виявлений в усіх включених до дослідження жінок: симпатикотонія, за індексом Кердо, встановлена в 79% жінок, ваготонія – у 15%, ейтонія – у 6% випадків.

Встановлено, що в постменопаузі добовий профіль артеріального тиску характеризується вищими значеннями варіабельності артеріального тиску протягом доби, у денні та нічні години, а також вищою величиною ранкового підйому артеріального тиску vs жінок при збереженій менструальній функції. Динаміка циркадного ритму в жінок змінювалася з віком – знижувалося значення добового індексу, що є клінічно несприятливим фактором.

При вивченні структури порушень репродуктивної системи в пацієнток (із гіпоестрогенними типами порушення), виявлялася гіпоестрогенна ановуляція у 92% жінок – вікове зниження стероїдної функції яєчників.

Співвідношення тяжкості нейровегетативних, метаболічних і психоемоційних симптомів суттєво не відрізнялося в групах жінок із різним ступенем тяжкості клімактеричного синдрому, однак спостерігалась тенденція до збільшення тяжкості нейровегетативних симптомів із наростанням ступеня тяжкості клімактеричних розладів та їх тривалості, що констатує глибший рівень пошкодження системи адаптації.

Таким чином, патологічний клімактерій несе значний ризик розвитку асоційованих із віком захворювань і вимагає своєчасної, патогенетично обґрунтованої корекції з урахуванням психофізіологічних особливостей жінок. Наявність у жінок клімактеричних розладів, що мають психогенну і вегетативно зумовлену симптоматику, складність їхнього адекватного оцінювання дозволяє вважати це питання одним з найважливіших.

Ключові слова: клімактеричний синдром, соматоформні розлади, остеопороз.

Вступ. За оцінками експертів ВООЗ, понад 46% жіночого населення планети знаходиться у віці старше 45 років, при цьому у 85% з них існують проблеми клімактеричного періоду [18]. Клімактеричний період – це фізіологічний період у житті жінки, коли поступово згасає функція яєчників, проте можливий його патологічний перебіг – клімактеричний синдром. Як відомо, клімактеричний синдром (КС) являє собою симптомокомплекс, що характеризується вегетативно-судинними, нервово-психічними і обмінно-ендокринними порушеннями, пов'язаними з гормональною перебудовою і гіпоестрогенією [7].

Розвиток психосоматичного напряму викликав інтерес щодо ролі психічних і вегетативних чинників у виникненні клімактеричних розладів. Психосоматичний підхід до діагностики і лікування психосоматичних порушень показав, що найбільше значення він має на ранніх стадіях розвитку захворювання [12]. Так, серед факторів, що впливають на якість життя жінок у перименопаузальному періоді і після настання менопаузи – вегетативно-судинні порушення (приливи жару, підвищена пітливість, підвищення або коливання артеріального тиску (АТ), прискорене серцебиття, симпатоадреналові кризи), а також психоемоційні розлади (погіршення настрою, загальна слабкість, швидка стомлюваність, сонливість, роздратованість, занепокоєння, агресивність, образливість і депресії, які в ряді випадків мають домінуючий характер [13].

У МКБ-10 дані порушення віднесені до класу «соматоформних розладів» (СФР), що діагностуються за наявності стійких суб'єктивних соматичних симптомів при відсутності патології, що об'єктивно виявляється; невідповідності тяжкості і стійкості скарг характеру соматичного захворювання; вимог пацієнтами нових обстежень, незважаючи на їхні негативні результати, недовіри висновків лікарів про відсутність фізичної основи для наявної симптоматики [9].

Основне етіологічне значення в розвитку СФР мають три групи чинників [14]:

- спадково-конституційні чинники: конституційно-типологічні особливості ЦНС і особистісно-акцентуаційні особливості;
- психоемоційні, або психогенні, чинники: гострі і хронічні фактори зовнішнього впливу, опосередковані через психічну сферу, що мають як когнітивну, так і емоційну значущість і через це відіграють роль психогенії;
- органічні чинники: преморбідна органічна (травматична, інфекційна, токсична, гіпоксична тощо) скомпроментованість інтегративних церебральних систем надсегментарного рівня, перш за все – лімбіко-ретикулярного комплексу [14].

У клінічній практиці пацієнти з СФР спостерігаються досить часто, і майже завжди виникають певні складності щодо їхньої нозологічної оцінки. Пацієнтки в клімактеричному періоді і, особливо, із патологічними проявами клімактерію, звертаються за медичною допомогою з найрізноманітнішими скаргами до кардіолога, ендокринолога, гінеколога, лікарів загальної практики, тому важливим є забезпечення лікарів цих спеціальностей інформацією щодо клінічної картини клімактерію в таких жінок.

Повний спектр менопаузальних розладів суттєво впливає на якість життя жінки. Клінічний статус пацієнток, рівень якості життя в клімактеричному періоді залежить, переважно, від ступеня розвитку супутніх психосоматичних розладів. Психосоматичні порушення різного ступеня вираженості обов'язково присутні в клінічній картині КС. У хворих на хронічні соматичні захворювання і психосоматичні розлади КС має атиповий перебіг із тенденцією до тривалого існування [8].

Метою даного **дослідження** стала клінічна характеристика жінок із КС на тлі соматоформних розладів та оцінка їхнього соматичного та гінекологічного статусу.

Матеріали і методи дослідження. Обстежено 105 жінок із КС легкого (29%) та середнього ступенів тяжкості (71%). Критеріями включення в дослідження були: 1) вік 45-55 років; 2) наявність характерних для патологічного КС вегетативних розладів, що у часі співпадали з появою інших ознак КС. У всіх обстежених жінок вивчали анамнез життя, гінекологічний і загальносоматичний анамнез для виявлення екстрагенітальної патології. Оцінку вегетативного статусу проводили за опитувальником А. М. Вейна [3], вегетативним індексом Кердо [3]. Оцінка симптомів клімактеричного синдрому здійснювалася за допомогою індексу Куппермана. Психоемоційні прояви та якість життя пацієнток оцінювали за спеціальними опитувальниками [6]. Разом із поглибленим клінічним обстеженням, усім жінкам проводилося добове моніторування ЕКГ.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік пацієнток із легким степенем КС становив (51,1±2,6) років, із середнім ступенем - (52,3±2,1) років. Менопауза настала в жінок із легким ступенем КС у (49,8±2,4)%, із середнім – у (50,2±1,6)%.

У жінок із патологічним перебігом КС спостерігається виражена вегетативна дисфункція (ВД), причому вона прогресивно посилювалася зі збільшенням тяжкості КС. Синдром ВД за шкалою Вейна виявлений в усіх включених у дослідження жінок. Симпатикотонія за індексом Кердо встановлена в більшості жінок (79%). Ваготонія (негативний індекс Кердо) була наявна в 15%, ейтонія (індекс Кердо дорівнює нулю) – у 6% випадків. Виявлене в пацієнток переважання тонусу симпатичного відділу вегетативної нервової системи, на думку більшості авторів, свідчить про «неекономний» режим роботи серцево-судинної системи, що може призводити до погіршення трофіки міокарда і патологічних станів (порушення ритму серця, артеріальна гіпертензія тощо), ризик розвитку яких особливо високий в умовах нервово-емоційних і фізичних навантажень.

При бальній оцінці симптомів КС за допомогою індексу Куппермана кожен симптом оцінювали за ступенем вираженості від 0 до 3 балів, після чого за загальною сумою балів визначали ступінь тяжкості КС (0 балів – симптоми відсутні, 1 – слабко виражені, 2 – помірно виражені, 3 – тяжкі). Встановлено, що в жінок у менопаузі в структурі індексу Куппермана вазомоторні симптоми оцінювалися – 1,2 ; парестезії –1,5; безсоння –0,9; ервовзність – 1,4; меланхолія – 0,5; головокружіння –0,7; слабкість (стомлюваність) – 2,1; арталгія і міалгія –0,9; головний біль –1,4; прискорене серцебиття –0,6 і формікація (відчуття повзання мурашок) – 2 балами.

Як відомо, із прогресуванням зниження концентрації статевих гормонів, навіть, необтяжений клімактеричний період спричинює зростання серцево-судинних захворювань, перш за все артеріальної гіпертензії (АГ) серед жінок даної вікової групи. Якщо в пременопаузі серед жінок частота гіпертензії дорівнює 8,2%, то в постменопаузі – 52,4% [5].

Середні показники артеріального тиску (АТ) склали в пацієнток досліджуваної групи: систолічний АТ – (154,5±2,5); діастолічний АТ – (96,8±1,5) мм рт. ст. Встановлено, що в постменопаузі добовий профіль АТ характеризується вищими значеннями варіабельності АТ протягом доби, у денні та нічні години, а також вищою величиною ранкового підйому АТ vs жінок при збереженій менструальній функції. Динаміка циркадного ритму в жінок змінювалася з віком – знижувалося значення добового індексу, що свідчить про підвищення АТ у нічні години, що є клінічно несприятливим фактором.

Жінок у клімактеричному періоді часто турбує біль у ділянці серця, перебої і серцебиття. Кардіалгії, серцебиття, задишка є клінічними проявами вегето-гормональної кардіоміопатії [2]. Більше половини всіх обстежених відмічали біль у серці, неішемічна природа якого підтвердилася при добовому моніторуванні ЕКГ. Аритмічний синдром спостерігався частіше, ніж кардіалгічний, і переважав у жінок з АГ (у 95% випадків). При оцінці показників варіабельності ритму серця (ВРС) виявлено значиме підвищення показника LF/HF: він склав 3,1±0,3 при нормі 1,5-2,0, що свідчило про збільшення симпатичного впливу на серцевий ритм. У жінок без АГ порушення серцевого ритму виявилися менш поширеними.

Як свідчать отримані в дослідженні дані, основними симптомами в жінок досліджуваної групи були гіпергідроз (98,6%), зниження працездатності (94,5%), часті зміни настрою (93,1%), порушення серцевої діяльності у вигляді посиленого серцебиття, відчуття «завмирання» серця (87,7%), метеотропність (87,5%), погана переносимість високої температури оточуючого середовища, а також задушливих приміщень (83,6%), схильність до почервоніння обличчя (75,3%), порушення сну – утрудненого засинання, частих пробуджень, відчуття недосипання і сонливості протягом дня (75,3%).

Окрім припинення функції яєчників клімактеричний період характеризується розвитком широкого кола соматичних захворювань. Зниження рівня естрогенів несприятливо впливає на ліпідний профіль, вуглеводний обмін, коагуляцію та фібриноліз, стан судин та серця. Гормональна перебудова репродуктивної системи з віком викликає зміни в різних органах та системах організму жінки [15]. Оскільки в пери- та ранній постменопаузі прогресує процес старіння та формуються хвороби старості, такі як: серцево-судинні захворювання (ССЗ), неврологічні порушення (зниження пам'яті, зору, слуху, здатності до пізнання), кістково-м'язові захворювання (остеопороз, остеоартрити), саме в цей період особливо важливими є профілактичні заходи для покращення загального стану, підвищення якості життя, профілактики хвороб старості.

Частими захворюваннями в жінок із СФР були артеріальна гіпертензія (62,8%), захворювання шлунково-кишкового тракту (42,0%), захворювання опорно-рухового апарату (32,4%), захворювання печінки і жовчовивідних шляхів (24,7%), захворювання нирок (хронічний пієлонефрит) (19,1%), захворювання бронхо-легеневої системи (18,1%), варикозна хвороба (14,3%). Як свідчать результати обстеження, усі обстежені мали 2 і більше соматичних захворювань.

Встановлено, що чим більший вік жінок, тим вищим є рівень їхньої захворюваності. До 49 років спостерігалося збільшення захворюваності на 19,6% на рік, після 50 років – на 4,5%, тобто рівень загальної захворюваності жінок у клімактеричному періоді пов'язаний із гормональними змінами в їхньому організмі.

Загальна спрямованість фізіологічних механізмів менопаузального періоду і в перименопаузі характеризується прискоренням процесів атрезії фолікулів, збільшенням частоти хромосомних аномалій в яйцеклітинах, зниженням та відсутністю фертильності, різноманітним характером менструальних циклів від регулярних до пролонгованих та мено- і метрорагій, від овуляторних циклів до недостатності лютеїнової фази або ановуляція, від періодів гіперестрогенії до гіпоестрогенії [10]. При вивченні структури порушень репродуктивної системи в пацієнток (із гіпоестрогенними типами порушення), виявлялася гіпоестрогенна ановуляція в 92% жінок, при цьому рівень естрадіолу в другу фазу циклу склав (158,22±74,55) пмоль/л, а прогестерону – (1,29±0,18) нмоль/л, що є свідченням вікового зниження стероїдної функції яєчників.

Серед проявів менопаузальних розладів суттєве місце займають гінекологічні захворювання. За даними гінекологічного анамнезу обстежених жінок, із найбільшою частотою траплялися дисфункція яєчників (22,8%), хронічні запальні захворювання матки і придатків (23,8%), атрофічний кольпіт (20,0%), ерозія шийки матки (10,5%), ендометріоз (4,7%).

Гормональні зміни в жінок у клімактерії мають значний вплив на всі гормональночутливі тканини і системи організму. Патологічний перебіг менопаузи супроводжується не тільки симптомокомплексом

вегетативних порушень, який пов'язаний із дезадаптацією систем і органів жінки до процесів старіння організму, але й стає причиною урогенітальних (атрофічні зміни, зниження місцевого та загального імунітету), остеопоротичних та інших ускладнень у КС.

У загальній популяції жінок ознаки остеопорозу спостерігаються в 2-16% випадків. В Європі 21% жінок старше 50 років страждають на остеопороз [19]. В Україні остеодефіцит у жінок у менопаузі, залежно від скелетної локалізації, виявляється в 11-24 % випадків [11]. За даними медичної документації, остеодефіцит встановлений у 39 (37%) спостереженнях, причому остеопенія – у 29 (28%) і остеопороз – у 10 (9%).

Фактори ризику остеопорозу були виявлені в усіх обстежених жінок з СФР. Обтяжений сімейний анамнез мали 34,3% пацієнток, 64,7% жінок страждали на захворювання органів ШКТ, печінки і жовчовивідних шляхів, 19,1 – на пієлонефрит. Також встановлено значу поширеність проявів нездорового способу життя (паління, зловживання кавою, гіподинамія) як чинників ризику розвитку остеопорозу в жінок із СФР – 29,5; 33,3 і 46,7%, відповідно.

У результаті порушення функціонального стану вищих нервових центрів на фоні зниження рівня естрогенів в організмі нерідко розвивається комплекс вегетативно-судинних, психічних і обмінно-ендокринних розладів. Особливістю КС є надзвичайна лабільність вищої нервової системи – подразливість, неадекватні реакції на звичайні побутові подразники, зниження настрою, депресії, порушення сну, зниження уваги, пам'яті тощо. Прояви подібних порушень, які розвиваються при стресі або синдромі дезадаптації, що відповідає третій фазі загального адаптаційного синдрому – фазі виснаження, об'єднується під поняттям «клімактеричний невроз». Поширеність окремих симптомів клімактеричного неврозу складає: подразливість – 92%, втомлюваність – 88%, зниження настрою – 88%, порушення пам'яті – 64%, безсоння – 51%, напади істерії – 42% [19].

Відомо, що основним етіологічним чинником вегетативних розладів, як прояв реакції на дефіцит естрогенів у центральній нервовій системі, є стан хронічної психоемоційної напруженості. При цьому, психоемоційні порушення є невід'ємним компонентом КС, у клінічній практиці вони спостерігаються в понад 80% жінок. Найбільш частими скаргами є дратівливість, депресія, тривога, безсоння, занепокоєння, забудькуватість, неуважність, зниження лібідо [4]. У **таблиці** наведено дані щодо поширеності психовегетативної симптоматики в жінок у клімактеричному періоді.

Таблиця – Психовегетативні симптоми у жінок з СФР

Симптом	Частота виявлення (n=105)	
	абс.	%
Втрата інтересу до власної особистості і до оточуючих	79	75,3
Підвищена стомлюваність	92	87,7
Зменшення активності	75	71,1
Немотивована тривога	33	31,2
Занепокоєність	72	68,7
Постійне відчуття внутрішнього напруження	85	81,2
Страх старості	98	93,7
Тривожні побоювання за власне здоров'я	105	100,0
Підвищена вразливість	82	78,1
Образливість	26	25,0
Надмірна чутливість	92	87,5
Лабільність настрою	105	100,0
Плаксивість	99	94,5
Дратівливість	33	31,2
Агресивність	11	10,0

У нашому дослідженні стомлюваність, погіршений настрій, емоційна лабільність, погіршення пам'яті мали місце в 94,5% жінок. Серед різноманіття скарг, які виказували жінки, цефалгії, що мали як кризовий, так і пролонгований перебіг, суттєво порушуючи загальний стан здоров'я жінок та знижуючи якість їхнього життя. Головний біль мав різну локалізацію, перебіг та інтенсивність. При поєднанні клімаксу з іншою патологією спостерігалися більш виражені прояви цефалгії.

Співвідношення тяжкості нейровегетативних, метаболічних і психоемоційних симптомів суттєво не відрізнялося в групах жінок із різним ступенем тяжкості КС, однак спостерігалася тенденція до збільшення тяжкості нейровегетативних симптомів із наростанням ступеня тяжкості клімактеричних розладів та їхньої тривалості, що констатує глибший рівень пошкодження системи адаптації.

Депресія, що розвивається у структурі КС, зазвичай, супроводжує сомато-вегетативні розлади. Вона може виявлятися різними емоційно-афективними симптомами, а також є однією з найважливіших причин розвитку і прогнозу ССЗ. За даними літератури, поширеність тривожно-депресивних розладів у жінок, хворих на АГ, досягає 55-70% [16, 17].

Психовегетативні порушення сприяли розвитку соматовегетативних синдромів. Так, неспокій у жінок із КС і АГ реєструвався з частотою

(40,7±2,1)% обстежених. Частота реєстрації неуважності становила (51,4±2,7)%. Депресія траплялася з частотою (33,4±2,4)%. Аналогічні показники в жінок без АГ становили (24,4±1,6)%, (16,7±1,1)% і (16,4±0,8)%, відповідно. Отримані дані свідчать, що чинниками підвищення АТ у жінок у клімактерії одночасно з дефіцитом естрогенів і, відповідно, зниженням їхньої захисної дії на серцево-судинну систему, можуть бути порушення соціально-психологічної адаптації з розвитком тривожно-депресивних станів.

Висновки та перспективи подальших досліджень. У жінок у клімактеричному періоді частіше, ніж у загальній популяції, трапляється артеріальна гіпертензія, порушення серцевого ритму та психосоматичні розлади. При цьому в осіб з АГ аритмії спостерігаються значно частіше, ніж у жінок без клінічних проявів АГ. У пацієнток виявлялися ранні симптоми КС. Серед них виділялися вазомоторні (приливи жару, пітливість, розлади сну) та клінічні ознаки міокардіопатії (біль, відчуття серцебиття, задишка), урогенітальні розлади. Виявлено наростання динаміки проявів симптомів, залежно від ступеню тяжкості клімактеричних розладів та їхньої тривалості: чим важче перебіг симптомів, тим вони були тривалішими. Психовегетативна симптоматика в більшості випадків поєднувалася з емоційними порушеннями і одночасним розвитком і появою низки соматовегетативних синдромів.

Таким чином, патологічний клімактерій несе значний ризик розвитку асоційованих із віком захворювань і вимагає своєчасної, патогенетично обґрунтованої корекції з урахуванням психофізіологічних особливостей жінок. Наявність у жінок клімактеричних розладів, що мають психогенну і вегетативно зумовлену симптоматику, складність їхнього адекватного оцінювання дозволяє вважати це питання одним із найважливіших.

References

1. Abramova SV, *Pyatyrkina ES. Sovremennye problemy perimenopauzalnoy patolohii*. Saransk: Izd-vo Mord un-ta; 2002. 170 s. [Russian].
2. Anikin VV, Izvarina OA. Narusheniya serdechnoho ritma u zhenshchin s arterialnoy hipertoniey klimaktericheskoho perioda. *Vestn novykh med tekhnolohiy*. 2009; 3: 162–163. [Russian].
3. *Vehetativnye rasstroystva: klinika, diahnostika, lechenie: rukovodstvo dlya vrachey*. Pod red VL Holubeva. Moskva: Med inform ahentstvo; 2010. 637 s. [Russian].
4. Zhdan VM, IP. Katerenchuk Klinichni proyavi vehetativnoho disbalansu u klimakterichnomu periodi ta mozhlivosti yikh korektsiyi. *Zdobutki klin i eksperim meditsini*. 2016; 2: 120. [Ukrainian].
5. Katerenchuk IP. *Arterialna hipertenziya u rizni vikovi periodi zhinki: (praktichniy posibnik dlya likariv)*. Poltava; 2013. 268 s. [Ukrainian].
6. Kislitsyna OA. *Izmerenie kachestva zhizni/blahopoluchiya: mezhdunarodnyi opyt*. M: In-t ekonomiki; 2016. 60 s. [Russian].
7. *Klimaktericheskiy period (izbrannye hlavy): uchebnoe posobie*. Pod red AA Zelinskoho. Odessa: OKFA; 2003. 242 s. [Russian].
8. *Menopauza: rukovodstvo*. Pod red VP Smetnik; per s anhl VV Pozharskoho. M: Heotar-media; 2011. – 228 s. [Russian].
9. MKB 10 – Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney 10-ho peresmotra [digital resource]. [Russian]. Available from: URL: http://mkb-10.com/index.php?pid=5325.
10. Pankov OM. Stan problemi klimakteriyu: deyaki patohenetichni aspekti kontseptsiyi reproduktivnoho starinnya. *Arkhiv klinichnoi meditsini*. 2010; 1: 9–13. [Ukrainian].
11. Povoroznyuk VV, Hrihor'yeva NV. *Menopauza ta osteoporoz*. Kiyiv; 2002. 355 s. [Russian].
12. *Psikhosomaticheskie rasstroystva v klinicheskoy praktike*. Pod red AB Smulevicha. M: MEDpress-inform; 2016. 774 s. [Russian].
13. Romanenko NM. Klimaktericheskiy period v zhizni zhenshchiny. *Krym terapevt zhurnal*. 2015; 1: 38–42. [Russian].
14. Sidorov PI, Sovershaeva EP. Sinerheticheskaya paradihma sotsialnoy epidemii somatoformnykh rasstroystv. *Sots i klin psikhiatriya*. 2015; 3: 32–42. [Russian].
15. Shaykhova HI, Saidova HT. Sostoyanie zdorovya zhenshchin v klimaktericheskom periode. *Profilakt i klin meditsina*. 2009; 2: 54–7. [Russian].
16. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, Talavera GA, Greenland P, Cochrane B, Robbins J, Aragaki A, Dunbar-Jacob J. Depression and cardiovascular sequelae in postmenopausal women. The Women's Health Initiative (WHI). *Arch Intern Med*. 2004; 164 (3): 289–98. DOI: 10.1001/archinte.164.3.289.
17. Jackson CA, Pathirana T, Gardiner PA. Depression, anxiety and risk of hypertension in mid-aged women: a prospective longitudinal study. *J Hypertens*. 2016; 34 (10): 1959–66. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001030.
18. Makara-Studzińska MT, Kryś-Noszczyk KM, Jakiel G. Epidemiology of the symptoms of menopause – an intercontinental review. *Prz Menopauzalny*. 2014; 13 (3): 203–11. DOI: 10.5114/pm.2014.43827.
19. Surbone A, Vulliemoz N, Gonzalez-Rodriguez E, Chatelain JP, Lamy O. Osteoporosis in menopausal women between 40 and 65 years old: an algorithm for the gynaecologist. *Rev Med Suisse*. 2016; 12 (536): 1811–5.

УДК 61.618.173+61.616.379-008.64

СОМАТИЧЕСКИЙ И ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ЖЕНЩИН С КЛИМАКТЕРИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ НА ФОНЕ СОМАТОФОРМНЫХ РАССТРОЙСТВ

Павловская М. А.

Резюме. В клинической практике пациентки с соматоформными расстройствами наблюдаются достаточно часто, и почти всегда возникают определенные сложности в их нозологической оценке. Целью данного исследования стала клиническая характеристика женщин с климактерическим синдромом на фоне соматоформных расстройств и оценка их соматического и гинекологического статуса. Обследовано 105 женщин с климактерическим синдромом легкой (29%) и средней степени тяжести (71%). У всех обследованных женщин изучали анамнез жизни, гинекологический и общесоматический анамнез для выявлениея экстрагенитальной патологии.

У женщин с патологическим течением климактерического синдрома наблюдается выраженная вегетативная дисфункция, причем она прогрессивно усиливалась с увеличением тяжести климактерического синдрома. Синдром вегетативных дисфункции по шкале Вэйна выявлен у всех включенных в исследование женщин: симпатикотония, за индексом Кердо, установлена в 79%, ваготония – в 15%, эйтония – в 6% случаев.

Установлено, что в постменопаузе суточный профиль артериального давления характеризуется высшими значениями вариабельности артериального давления в течение суток, в дневные и ночные часы, а также величиной утреннего подъема артериального давления vs женщин при сохраненной менструальной функции. Динамика циркадного ритма у женщин изменялась с возрастом - снижалось значение суточного индекса, что свидетельствует о повышении артериального давления в ночные часы, что является клинически неблагоприятным фактором.

При изучении структуры нарушений репродуктивной системы у пациенток (с гипоэстрогенными типами нарушений), проявлялась гипоэстрогенная ановуляция у 92% женщин – возрастное снижение стероидной функции яичников.

Соотношение тяжести нейровегетативних, метаболических и психоемоциональных симптомов существенно не отличалось в группах женщин с разной степенью тяжести климактерического синдрома, однако наблюдалась тенденция к увеличению тяжести нейровегетативних симптомов с нарастанием степени тяжести климактерический расстройств и их продолжительности, что констатирует более глубокий уровень повреждения системы адаптации.

Таким образом, патологический климактерий несет значительные риски развития ассоциированных с возрастом заболеваний и требует своевременной, патогенетически обоснованной коррекции с учетом психофизиологических особенностей женщин. Наличие у женщин климактерических расстройств, которые имеют психогенно и вегетативно обусловленную симптоматику, сложность их адекватного оценивания позволяет считать этот вопрос одним из важнейших.

Ключевые слова: климактерический синдром, соматоформные расстройства, остеопороз.

UDC 61.618.173+61.616.379-008.64

Somatic and Gynecological Status of Women with Climacteric Syndrome Associated with Somatoform Disorders

Pavlovska Maryna

Abstract. In clinical practice patients with somatoform disorders are observed quite often and quite often there are certain difficulties concerning their nosological evaluation. Patients in menopause and especially with pathological menopause symptoms seek medical help with a variety of complaints from cardiologist, endocrinologist, gynecologist, general practitioners. Thus, it is important to provide representatives of such medical specialties with information on the clinical picture of women's menopause.

The purpose of this study is to examine the clinical characteristics of women with climacteric syndrome in the background of somatoform disorders and assessment of their somatic and gynecological status. For this purpose 105 women with climacteric light severity syndrome (29%) and moderate severity (71%) were examined. Criteria for inclusion in the study were: 1) age 45-55 years; 2) the presence of certain pathological climacteric syndrome of vegetative disorders, which at the time coincided with the appearance of other signs of climacteric syndrome. All the examined women's anamnesis of life, gynecological and general-somatic history were studied to detect extragenital pathology.

In women with abnormal course of climacteric syndrome severe autonomic dysfunction was observed, and it progressively intensified with increasing severity of menopausal symptoms. Vein's vegetative dysfunction

syndrome is found in all women included in the study. Calculation of the vegetative Kerdo index made it possible to establish the presence of sympathicotonia (positive index) in most women (79%). Vagotonia (negative Kerdo index) was detected at 15%, eytony (the Kerdo index is zero) – in 6% of cases.

It was found out that in postmenopausal women daily blood pressure variability was characterized by higher values of blood pressure during the day, a day and night, as well as higher value of the morning blood pressure rise vs women with preserved menstrual function. The dynamics of circadian rhythm in women varied with age – daily index values decreased, indicating a rise in blood pressure at night, which is a clinically adverse factor.

In studying the structure of reproductive system disorders in patients (with hipoestrohennymy types of abuse), hipoestrohenic anovulation was detected in 92% of women with estradiol levels in the second phase of the cycle was 158,22 ± 74,55 pmol / L and progesterone – 1,29 ± 0.18 nmol / l, which is evidence of an age-related decline in the steroid ovarian function.

The severity of neurolective, metabolic and psychoemotional symptoms did not differ significantly in the groups of women with varying degrees of severity of the climacteric syndrome, however, there was a tendency to increase the severity of neurovergetative symptoms with an increase in the severity of menopause and their duration, indicating a deeper level of damage to the system of adaptation.

Thus, pathological menopause can cause a significant risk of diseases associated with age and requires timely, reasonable pathogenic correction based on physiological characteristics of women. The presence of climacteric disorders in women, having psychogenic and vegetatively determined symptoms, the complexity of their adequate evaluation, can make this issue one of the most important.

Key words: climacteric syndrome, somatoform disorders, osteoporosis.

Стаття надійшла 15.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.107
УДК 616.127-005.8-092:577.175.532:575.174.015.3

Петюніна О. В.

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА CYP11B2 АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗИ З РИЗИКОМ ВИНИКНЕННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ПІДЙОМОМ СЕГМЕНТА ST

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків

o_petyunina@ukr.net

Мета роботи - вивчити зв'язок між поліморфізмами гена CYP11B2 -T344C та факторами ризику, особливостями клінічного перебігу гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST (ГІМпST) з урахуванням генетичних моделей успадкування.

Обстежено 85 пацієнтів на ГІМпST, 68 (80%) чоловіків та 17 (20%) жінок, у середньому віці (58,94±10,16) років. Дослідження алельного поліморфізму -T344C гена CYP11B2 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Для більш глибокого розуміння варіантів асоціацій поліморфізму T344C гена CYP11B2 проведено аналіз з використанням кодомінантної, домінантної, рецесивної моделей успадкування.

За розрахованим показником відношення шансів відносний ризик виникнення ГІМпST у обстежених хворих з генотипом ТТ підвищується за наявності артеріальної гіпертензії (АГ) OR=8,89; 95% CI [1,41-36,57], P_{1-3}=0,02. (кодомінантна модель успадкування). В групі пацієнтів з генотипом ТТ в порівнянні з ТС+СС виявлено достовірно частіша наявність тривожно-депресивних розладів (ТДР) (P=0,02), та тенденція до більшої частоти АГ (P=0,06) (домінантна модель успадкування). За розрахованим показником відношення шансів відносний ризик виникнення ГІМпST у обстежених хворих з генотипом ТС+ТТ підвищується за наявності АГ OR=3,27; 95% CI [1,05-9,86], P=0,037 (рецесивна модель успадкування).

В результаті досліджень встановлено, що відносний ризик розвитку ГІМпST у хворих на АГ у носіїв -344ТТ-генотипу підвищується у 8,89 разів в порівнянні з генотипом -344СС (P=0,02), у пацієнтів з поліморфізмом ТС+ТТ – в 3,27 разів вище, ніж у пацієнтів з -344СС-генотипом (P=0,037). ТДР у хворих з ГІМпST зустрічається достовірно частіше у носіїв генотипу -344ТТ в порівнянні з СС, поліморфізмом ТС+СС, ТС+ТТ у порівнянні з -344СС.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST, поліморфізм -T344C гена CYP11B2, артеріальна гіпертензія, тривожно-депресивні стани.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Розробка сучасних моделей стратифікації ризику та визначення персоніфікованих профілактичних заходів виникнення раптової серцевої смерті у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому», № держ. реєстрації 0114U001167, шифр теми: 02/14.

Вступ. Альдостерон – мінералокортікоїд, під впливом якого збільшується канальцева реабсорбція натрію, води, секреція нирками калія та водню, підвищення вмісту натрію сприяє посиленню реактивності судин до вазопресорів. Поряд з функцією регуляції гомеостазу калію на натрію, альдостерону притаманні виражені проліферативні властивості. Активація РААС та збільшення рівню ангіотензину-II внаслідок гострого інфаркту міокарда (ІМ) призводить до посилення продукції альдостерона в наднирниках та серці, надлишок циркулюючого та внутрішньо міокардіального гормона посилює репаративний та реактивний інтерстиціальний та періваскулярний фіброз міокарда, стимулює синтез колагену II та III типів, ендотеліальну дисфункцію, активує запалення, оксидативний стрес, апоптоз кардіоміоцитів, що зрештою призводить до гіпертрофії, дилатації, дисфункції лівого шлуночку та прогресування ремоделювання міокарда [7, 17]. Синтез альдостерону з дезоксікортикостерону каталізує ключовий фермент альдостерон-синтаза, за первинну структуру якої відповідає ген CYP11B2, розташований в хромосомі 8q22. Мутація цього гена, яка відбувається внаслідок заміни цитазину на тіамін в його регуляторній зоні -344 нуклеотидної послідовності,лежить в сайті зв'язування для стероїдогенного фактора транскрипції SF-1, регулятора експресії гена [20].

Аналіз генотипів СС. СТ та ТТ як генетичних маркерів ризику, представив особливий інтерес при проведенні молекулярно-генетичних досліджень артеріальної гіпертензії (АГ), коронарної

хвороби серця, ремоделювання міокарда, хронічної серцевої недостатності (ХСН) [2]. Більшість публікацій присвячено дослідженню зв'язку між -344ТС поліморфізмом гена CYP11B2 та ризиком розвитку АГ, звертають увагу протиречні результати. Так, в частині робіт виявлено, що Т-алель та ТТ-генотип є більш характерними для АГ та підвищеного рівню альдостерона [1, 5, 11, 15, 16], інші дослідники не знайшли асоціації між алелями та генотипами гену CYP11B2 з гіпертензією та іншими кардіоваскулярними захворюваннями [14]. Існує перелік публікацій, які вказують на С-алель та СС-генотип, які визначають генетичну схильність до АГ [19]. Неоднозначні результати визначення рівню альдостерона при варіантах гена CYP11B2 – знайдено однаково збільшені рівні мінералокортикоїдів при всіх генотипах, або найбільш високі значення при Т-алелі [20], або С-алелі [19]. Аналогічний розкид розподілу генетичних варіантів знайдено при аналізі структурно-функціональних параметрів ремоделювання міокарда, що обумовлено гіпертензією, перенесеним ІМ, ХСН [2]. Вважають, що відповідальними за фенотипічні відмінності при поліморфних варіантах гена CYP11B2 є ряд факторів – раси, етнічні групи, стать, вік та ін. Дослідження взаємозв'язку між особливостями перебігу гострого періоду ІМ та поліморфними варіантами CYP11B2 мають важливе значення для профілактики ІМ та його ускладнень.

Метою даної **роботи** стало вивчення асоціації між поліморфізмами гена CYP11B2 -344ТС та факторами ризику, особливостей клінічного перебігу ГІМпST з урахуванням генетичних моделей успадкування.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 85 пацієнтів на ГІМпST, з них 68 (80%) чоловіків та 17 (20%) жінок, у середньому віці (58,94±10,16) років. Пацієнти були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» протягом перших трьох діб ГІМпST після проведення селективної коронарографії (СКГ) зі стентуванням інфаркт-залежної артерії, коронарне втручання проводилось в катетерній лабораторії Інституту загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Діагноз ГІМпST встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно Європейським рекомендаціям по діагностиці та лікуванню ГІМпST (2012р.) та Наказу МОЗ України №455 від 02.07.2014р. Дослідження проводилось згідно положенням Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією за питаннями етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Оцінювали фактори ризику ГІМпST: наявність артеріальної гіпертензії (АГ), цукрового діабету (ЦД), паління, обтяжену спадковість щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), надмірну вагу - індекс маси тіла (ІМТ) більш ніж 27 кг/м^2, наявність гіперхолестеринемії (ГХЕ), тривожно-депресивні розлади (ТДР).

Для об'єктивізації наявності ТДР, які є факторами ризику інфаркту міокарда, використовували опитувальник HADS (Heart Anxiety and Depression Scale), та опитувальник Teylor. Тестування хворих дозволило виділити дві групи: 1 – з нормальним або граничним проявом тривоги та 2 – підвищеним її рівнем.

Перебіг ГІМпSTбув неускладненим у 56 (65,9%) хворих, услкадненим – у 29 (34,1%). Були діагностовані наступні ускладнення: гостра лівошлуночкова недостатність (8 випадків), аневризма лівого шлуночку (8 випадків), рання післяінфарктна стенокардія (2 випадки), порушення ритму та провідності (18 випадків), які включали фібриляцію передсердь, фібриляцію шлуночків, гостру блокаду лівої гілки пучка Гіса, АВ-блокаду, надшлуночкові та шлуночкові екстрасистоли. У частини хворих спостерігалось наявність одночасно декілька ускладнень. На госпітальному етапі померло двоє хворих.

Дослідження алельного поліморфізму -Т344С гена CYP11B2 проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в реальному часі з використанням наборів реактивів "Набор реагентов для определения полиморфизма Т344С гена CYP11B2 (rs1799998)" методом ПЛР "в реальному часі" виробництва "СИНТОЛ" (РФ) кат.№ NP-499-100.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (StatSoftInc, США), Microsoft Office Excel 2003. Використовували такі статистичні методи як: t-критерій Стьюдента і непараметричні методи дослідження, а саме критерій χ^2, відношення шансів. Дані представлені у вигляді (M±d). Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при P<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Розподіл частот Т та С-алелей у хворих на ГІМпST склав 52% та 48%, частоти гомозигот ТТ, герозигот ТС та гомозигот СС – 22,9%, 54,1% та 20% відповідно. Для більш глибокого розуміння варіантів асоціацій поліморфізму Т344С гена CYP11B2 проведено аналіз з використаннямнаступних моделей успадкування: кодомінантна, домінантна, рецесивна [6]. В **таблиці 1** представлені дані, отримані згідно кодомінантної моделі успадкування.

Таблиця 1 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ГІМпST в залежності від частоти поліморфних генотипів -Т344С гена CYP11B2 альдостерон-синтази за кодомінантною моделлю успадкування

Показник	TT N=22 (25,9%)	TC N=46 (54,1%)	CC N=17 (20%)	c^2 P
Вік	59,41±10,22	58,82±10,65	59,00±9,75	0,49
Стать ч/ж	17 (77,3%) /5 (22,7%)	38 (82,6%) /8 (17,4%)	13 (76,5%) /4 (23,5%)	0,27 p_{1-2}=0,61 0,11 p_{1-3}=0,75 0,30 p_{2-3}=0,58
АГ в анамнезі	20 (90,9%)	37 (80,4%)	9 (52,9%)	1,20p_{1-2}=0,27 5,40 p_{1-3}=0,02 3,47p_{2-3}=0,06
ЦД 2 типу	8 (36,4%)	10 (21,7%)	1(5,9%)	0,97 p_{1-2}=0,32 3,45 p_{1-3}=0,06 1,21 p_{2-3}=0,13
Паління	12 (54,5%)	27 (58,7%)	8 (47,1%)	0,10 p_{1-2}=0,47 0,22 p_{1-3}=0,88 0,29 p_{2-3}=0,59
Обтяжена спадковість	13 (59,1%)	24 (52,2%)	11 (64,7%)	0,29 p_{1-2}=0,78 0,13 p_{1-3}=0,98 0,36 p_{2-3}=0,55
ГХЕ	15 (68,2%)	25 (54,3%)	9 (52,9%)	0,67 p_{1-2}=0,41 0,41 p_{1-3}=0,52 0,03 p_{2-3}=0,85
ІМТ≥27/м^2	8 (36,4%)	15 (32,6%)	4 (23,5%)	0,09 p_{1-2}=0,76 0,26 p_{1-3}=0,61 0,15 p_{2-3}=0,70
САТ ≥ 140 ммрт.ст.	12 (54,5%)	22 (47,8%)	7 (41,2%)	0,03 p_{1-2}=0,85 0,07 p_{1-3}=0,79 0,03 p_{2-3}=0,85
ДАТ ≥ 90 ммрт.ст.	8 (36,4%)	13(28,3%)	6 (35,3%)	0,09 p_{1-2}=0,76 0,01 p_{1-3}=0,91 0,05 p_{2-3}=0,82
З ТДР	14 (63,6%)	18 (39,1%)	5 (29,4%)	3,56 p_{1-2}=0,06 4,43p_{1-3}=0,04 0,05 p_{2-3}=0,82
Інфаркт міокарда в анамнезі	1(4,5%)	4 (8,6%)	3 (17,6%)	0,43p_{1-2}=0,46 0,73 p_{1-3}=0,20 0,30 p_{2-3}=0,28
Локалізація інфаркту				
Передній	15 (68,2%)	26 (56,2 %)26	11 (64,7%)11	0,85 p_{1-2}=0,36 0,01 p_{1-3}=0,91 0,34 p_{2-3}=0,56
Задній	7 (31,8%)	20 (43,5%)	6 (35,3%)	0,43 p_{1-2}=0,51 0,01 p_{1-3}=0,91 0,09 p_{2-3}=0,77
Ускладнений ІМ	8 (36,4%)	16 (37,8%)	6 (35,3%)	0,02 p_{1-2}=0,89 0,07 p_{1-3}=0,79 0,07 p_{2-3}=0,79
Ураження коронарних артерій за даними СКГ				
Одна КА>50%	6 (27,3%)	8 (17,4%)	3 (17,6%)	0,39p_{1-2}=0,53 0,11p_{1-3}=0,75 0,12p_{2-3}=0,73
Дві КА>50%	2 (9,1%)	7 (15,2%)	5 (29,4%)	0,10p_{1-2}=0,75 1,49p_{1-3}=0,22 0,83p_{2-3}=0,36
Три КА>50%	2 (9,1%)	8 (17,4%)	1 (5,9%)	0,29p_{1-2}=0,59 0,05p_{1-3}=0,82 0,57p_{2-3}=0,45

За розрахованим показником відношення шансів вірогідність виникнення ГІМпST у обстежених хворих з генотипом ТТ підвищується за наявності артеріальної гіпертензії OR=8,89; 95% CI [1,41-36,57], P_{1-3}=0,02. При проведенні аналізу клініко-анамнестичних даних у хворих на ГІМпST виявлено тенденцію до більшої розповсюдженості цукрового діабету у групі з генотипом ТТ в порівнянні з групою з генотипом СС (P_{1-3}=0,06). Інші показники в порівнюваних групах не відрізнялись. В **таблиці 2** представлений розподіл хворих згідно домінантній моделі успадкування.

В групі пацієнтів з домінантним генотипом ТТ в порівнянні з поліморфізмом ТС+СС виявлено достовірно частіша наявність ТДР (P=0,02), тенденція до більшої частоти артеріальної гіпертензії (P=0,06) та цукрового діабету 2 типу (P=0,07). Інші показники в порівнюваних групах не відрізнялись. В **таблиці 3** представлена характеристика груп за рецесивною моделлю успадкування.

За розрахованим показником відношення шансів відносний ризик виникнення ГІМпST у обстежених хворих з варіантом ТС+ТТ підвищується за наявності артеріальної гіпертензії OR=3,27; 95% CI [1,05-9,86], P=0,037. У групі з поліморфізмом ТС+ТТ в порівнянні з групою з генотипом СС виявлено тенденцію до більшої розповсюдженості цукрового діабету (P=0,058).

У відношенні зв'язку генотипів ТТ, ТС та СС гена CYP11B2 у пацієнтів з ІМ існують поодинокі публікації, в яких контингентом дослідження є хворі на післяінфарктний кардіосклероз. Так, Hengstenberg C., et al. 2000, не виявили відмінностей в частоті алелей між пацієнтами, які перенесли ІМ протягом 5 років та загальною популяцією не знайшли асоціацій між алелями, тяжкістю дисфункції міокарда та показниками післяінфарктного ремоделювання [9]. Поряд з цим, Hautanen A., et al., 1999, виявили, що у чоловіків носії -344С-алелі гена CYP11B2 паління та дисліпідемія підвищують ризик нефатального ІМ в порівнянні з носіями ТТ-гомозиготи [8]. За даними Лобач Л.Є. та співавт., 2017, пацієнти, які перенесли ІМ, з поліморфізмом ТТ+СТ гена CYP11B2, мають підвищений ризик ІМ [3]. Отримані в нашому дослідженні результати чітко вказують на зв'язок ГІМпST, АГ та ТТ-генотипу гена CYP11B2 – при розподілі згідно кодомінантної моделі у пацієнтів з АГ та генотипом ТТ існує шанс захворіти на ГІМпSTу 8,89 разів частіше, ніж при СС-генотипі, рецесивною моделлю –

Таблиця 2 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ГІМпST в залежності від частоти поліморфних генотипів -Т344С гена CYP11B2 альдостерон-синтази за домінантною моделлю успадкування

Показник	ТТ N 22 (25,9%)	ТС+СС N63 (74,1%)	c^2 P
Вік	59,41±10,22	58,76±10,39	0,80
Стать ч/ж	17 (77,3%) /5 (22,7%)	51 (82,6%) /12 (17,4%)	0,14p=0,71
АГ в анамнезі	20 (90,9%)	46 (73,1%)	2,30 p=0,06
ЦД 2 типу	8 (36,4%)	11 (17,5%)	3,36 p=0,07
Паління	12 (54,5%)	35 (55,6%)	0.01 p=0,93
Обтяжена спадковість	13 (59,1%)	35 (55,6%)	0.08 p=0,77
ГХЕ	15 (68,2%)	34 (54,0%)	1,35 p=0,25
ІМТ≥27/м^2	8 (36,4%)	19 (30,2%)	0,29 p=0,59
САТ ≥ 140 мм рт.ст.	10 (45,6%)	29 (46,0%)	0,00 p=0,96
ДАТ ≥ 90 мм рт.ст.	7 (31,8%)	19 (30,2%)	0,02 p=0.90
3 ТДР	14 (63,6%)	23 (36,5%)	5,40 p=0,02
Інфаркт міокарда в анамнезі	1 (4,5%)	7 (11,1%)	1,86 p=0,17
Локалізація інфаркту			
Передній	15 (68,2%)	36 (57,1%)	0,83 p=0,36
Задній	7 (31,8%)	26 (41,3%)	0,61 p=0,43
Ускладнений ІМ	8 (36,4%)	22 (34,9%)	0,01 p=0,90
Ураження коронарних артерій за даними СКГ			
Одна КА>50%	6 (27,3%)	11 (17,5%)	0,98 p=0,32
Дві КА>50%	2 (9,1%)	12 (19,0%)	1,17 p=0,28
Три КА>50%	2 (9,1%)	9 (14,3%)	0,39 p=0,53

у 3,27 разів частіше при ТС+ТТ-варіанті в порівнянні з СС, у хворих з домінантною моделлю відношення шансів виявити не вдалося, однак, частота АГ у носіїв гомозиготи ТТ склала 90,9% , в групі ТС+СС – 73,1%, відмінності мали тенденцію до достовірності (Р=0,06). В ряді досліджень, переважно у осіб білої раси, визначалась позитивний зв'язок між АГ та -344Т-алеллю гена CYP11B2. Носії -344Т-алелі мали значно більший ризик есенціальної гіпертензії в порівнянні з носіями С-алелі [11]; -344С-алель мала нижчий ризик АГ в порівнянні з Т-гомозиготою[16], при АГ виявлено протективний ефект алельного варіанта С гена CYP11B2 [5]; наявність Т-алелі та ТТ-гомозигот асоціюється з недостатнім контролем АГ [4]. В літературі існують протиречні результати, але вважається, що в білій популяції -344Т-алель асоціюється з АГ та більш високою секрецією альдостерона, в популяції афро-американській, азіатській -344С-алель має більший ризик розвитку гіпертонії, більш високі рівні альдостерона, та показники патологічного ремоделювання [17, 19, 20].

Звертає увагу, що у хворих з ГІМпST-носіїв -344Т-алелі визначається чітка тенденція в більшій частоті цукрового діабету: так, у пацієнтів з кодомінантною моделлю частота ЦД при генотипі ТТ склала 36,4%, генотипі СС-5,9% (Р=0,06), при домінантній моделі з генотипом ТТ – 36,4%, варіанті ТС+СС – 17,5% (Р=0,07), у пацієнтів з рецесивною моделлю успадкування – варіантах ТС+ТТ – 26,5%, генотипом СС – 5,9% (Р=0,058).

Певний інтерес представляє виявлений зв'язок між ГІМпST, ТДР у носіїв генотипу -344ТТ. В дослідженні INTERHEART по виявленню асоційованих з ІМ факторів ризику, що проводилось у 52 странах світу, тривога і депресія займає 3 місце в числі факторів ризику [18]. Murck H., et al. 2003, у пацієнтів з депресією, навіть без кардіоваскулярної патології, знайшли підвищення рівня альдостерона та назвали його маркером депресії [13]. В експериментальних дослідженнях стрес та дистрес супроводжувались більш високими рівнями утворення альдостерона [10]. Kubzanski L.D. et al., 2010, пропонують наступну модель, яким чином альдостерон опосередкує негативний ефект стресу на серцево-судинну систему: психологічний стрес та негативні афективні стани активують гіпоталамо-пітуітральну вісь, що призводить до вивільнення

Таблиця 3 – Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ГІМпST в залежності від частоти поліморфних генотипів -Т344С гена CYP11B2 альдостерон-синтази за рецесивною моделлю успадкування

Показник	ТС+ТТ N68 (80%)	СС N 17 (20%)	c^2 P
Вік	59,01±10,44	59,00±9,75	1,00
Стать ч/ж	55 (87,3%) /13 (12,7%)	13 (76,5%) /4 (23,5%)	0,17p=0,68
АГ в анамнезі	57 (83,8%)	9 (52,9%)	4,34 p=0,037
ЦД 2 типу	18 (26,5%)	1(5,9%)	3,32 p=0,058
Паління	39 (57,4%)	8 (47,1%)	0,24 p=0,62
Обтяжена спадковість	37 (58,7%)	11 (64,7%)	0,24 p=0,62
ГХЕ	40 (63,5%)	9 (52,9%)	0,03 p=0,87
ІМТ≥27/м^2	23 (36,5%)	4 (23,5%)	0,27 p=0,60
САТ ≥ 140 мм рт.ст.	32 (50,8%)	7 (41,2%)	0,07 p=0,79
ДАТ ≥ 90 мм рт.ст.	20(31,7%)	6 (35,3%)	0,03 p=0,86
З ТДР	32 (47,0%)	5 (29,4%)	2,94 p=0,06
Інфаркт міокарда в анамнезі	5(7,4 %)	3 (17,6 %)	0,70 p=0,19
Локалізація інфаркту			
Передній	41(60,3 %)	11 (64,7%)	0,11 p=0,74
Задній	27 (39,7%)	6 (35,3%)	0,11 p=0,74
Ускладнений ІМ	24 (35,3%)	6 (35,3%)	0,08 p=0,78
Ураження коронарних артерій за даними СКГ			
Одна КА>50%	14 (20,6%)	3 (17,6%)	0,00 p=0,95
Дві КА>50%	9 (13,2%)	5 (29,4%)	1,54 p=0,21
Три КА>50%	10 (14,7%)	1 (5,9%)	0,28 p=0,60

адренокортикотропного гормону, що в свою чергу активує вивільнення кортизолу та альдостерону. Психологічний стрес активує симпато-адреномедулярну систему, що призводить до вивільнення реніну, підвищенню секреції ангіотензину-II та альдостерону. Альдостерон акивує мінералокортикоїдні рецептори, що призводить до ураження судин, запалення, захворювання коронарних судин, ушкодження нирок, інсульту[12].Достовірно більша частота ТДР у пацієнтів з ГІМпST та генотипом -344ТТ в порівнянні з -344СС (P=0,04),генотип -344ТТ у порівнянні з поліморфізмом ТС+СС (P=0,02), ТС+ТТ проти генотипу -344СС (P=0,06), відображують генетичну схильність до внеску цих факторів ризику в розвиток ІМ.

У хворих на ГІМпST при порівнянні інших факторів ризику (стать, вік, паління, обтяжена спадковість, гіперхолестеринемія, ІМТ), клінічних характеристик (локалізация інфаркту, ураження коронарних артерій, ускладнений інфаркт, ІМ в анамнезі) в залежності від поліморфних варіантів гена CYP11B2 та генетичних моделей успадкування достовірних відмінностей не виявлено.

Висновки.

1. Відносний ризик розвитку ГІМпST у хворих на АГ у носіїв -344ТТ-генотипу підвищується у 8,89 разів в порівнянні з генотипом -344СС (P=0,02), у пацієнтів з поліморфізмом ТС+ТТ – в 3,27 разів вище, ніж у пацієнтів з -344СС-генотипом (P=0,037)
2. ТДР у хворих з ГІМпST зустрічається достовірно частіше у носіїв генотипу -344ТТ в порівнянні з СС, поліморфізмом ТС+СС, ТС+ТТ у порівнянні з -344СС.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше спостереження за обстеженими хворими для виявлення особливостей перебігу післяінфарктного періоду з урахуванням вище означених генотипів.

References

1. Brovin DL, Bazhenova EA, Popov RE, i soavt. Raspredelenie genotipov I vstrecharmost allelei gena aldosteronesyntasy u bolnych abdominalnym ozhireniem. *Ucheniie zapiski SPb GMU im acad IP Pavlova*. 2015; 22 (2): 20-3. [Russian].
2. Dolzhenko MM, Lobach LE, Potashev SV. Vplyv polimorfismu gena aldosteronsyntasy (CYP11B2) na sertsevo-sudynnu systemu. *Ukrainski cardiologichny zhurnal*. 2015; 5: 104-9. [Ukrainian].
3. Lobach LE, Dosenko VE, Dolzhenko MM. Vplyv polimorfismu gena aldosteronsyntasy (CYP11B2) na rysyk rosvytku infarctu miocarda. *Ukrainski cardiologichny zhurnal*. 2017; 7: 26-9. [Ukrainian].
4. Tihonova SA, Piskovatska VP. Analis clinichnych, genetychnych i gendernych determinant neefectyvnogo likuvannia u patsientiv z arterialnoiu hypertensieiu. *Arterialna hypertensiia*. 2016; 3 (47). Available from: http://www.mif-ua.com/archive/article/43050 [Ukrainian].
5. Zelinskaia EM, Koh NV, Kireeva VV, i soavt. Associaciia gena CYP11B2 s riskom razvitiia gipertonicheskoi bolezni i aterotromboticheskih oslozhneniy. *Cardiovascularnaia terapiia i profilactica*. 2016; 15 (3): 63-8. [Russian].
6. Bagos PG. Genetic model selection in genome-wide association studies: robust methods and the use of meta-analysis. *Stat Appl Genet Mol Biol*. 2013; 12 (3): 285-308. DOI: 10.1515/sagmb-2012-0016
7. Gomes-Sanchez E, Gomes-Sanchez CE. The multifaceted mineralocorticoid receptor. *Compr Phisiol*. 2014; 4 (3): 965 -94. DOI: 10.1002/cphy.c130044.
8. Hautanen A, Toivanen P, Mänttäri M, Tenkanen L, Kupari M, Manninen V, Kayes KM, Rosenfeld S, White PC. Joint effects of an aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and classic risk factors on risk of myocardial infarction. *Circulation*. 1999; 100: 2213-8.
9. Hengstenberg C, Holmer SR, Mayer B, et al. Evaluation of the aldosterone synthase (CYP112B) gene polymorphism in patients with myocardial infarction. *Hypertension*. 2000; 35: 704-9.
10. Hlavacova N, Jezova D. Chronic treatment with the mineralocorticoid hormone aldosterone results increased anxiety-like behavior. *Horm Behav*. 2008; 54 (1): 90-7. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2008.02.004
11. Hlubocka Z, Jachymova M, Heller S, et al. Association of the -344T/C aldosterone synthase gene variant with essential hypertension. *Physiol Res*. 2009; 58: 785-92.
12. Kubzanski LD, Adler GK. Aldosterone: a forgotten mediator of the relationship between psychological stress and heart disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010; 34 (1): 80-6. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2009.07.005
13. Murck H, Held K, Ziegenbein M, Künzel H, Koch K, Steiger A. The rennin-angiotensin-aldosteron system in patients with depression compared with controls – a sleep endocrine study. *BMC Psychiatry*. 2003; 3: 15. DOI: 10.1186/1471-244X-3-15.
14. Normaznah Y, Azizah MR, Kuak SH, Rosli MA. CYP11B2 gene polymorphism among coronary heart disease patients and blood donors in Malaysia. *Malays J Pathol*. 2015; 37 (1): 45-7.
15. Rajan S, Ramu P. Association of aldosterone synthase (CYP112B – C-344T) gene polymorphism and susceptibility to essential hypertension in a south Indian Tamil population. *Indian J Med Res*. 2010; 132: 379-85. http://imsear.hellis.org/handle/123456789/135597.

16. Sookoian S, Gianotti TF, González CD, Pirola CJ. Association of the C-344t aldosterone synthase gene variant with essential hypertension: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2007; 25 (1): 5-13. DOI: 10.1097/01.hjh.0000254372.88488.a9.
17. Yoshimoto T, Hirata Y. Aldosterone as a cardiovascular risk hormone. *Endocr J*. 2007; 54 (3): 359-70.
18. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-conrol study. *Lancet*. 2004; 364 (9438): 937-52. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9.
19. Xu Ji, Hua Qi, Dong-Bao Li, Rong-Kun Liu, Yang Zheng, Hai-Ling Chen, Jin-Cheng Guo. Associations between human aldosterone synthase CYP11B2 (-344T/C) gene polymorphism and antihypertensive response to valsartan in Chinese patients with essential hypertension. *Int J Clin Exp Med*. 2015; 8 (1): 1173-7.
20. Zennaro MC, Rickard AJ, Boulkroun S, et al. Genetics of mineralocorticoid excess: an update for clinicians. *European Journal of Endocrinology*. 2013: 169: 15-25.

УДК 616.127-005.8-092:577.175.532:575.174.015.3

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА CYP11B2 АЛЬДОСТЕРОН-СИНТАЗЫ С РИСКОМ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

Петюнина О. В.

Резюме. Цель работы – изучить взаимосвязь между полиморфизмами гена CYP11B2 -T344C и факторами риска, особенностями клинического течения острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST(ОИМпST) с учетом генетических моделей наследования.

Обследовано 85 пациентов с ОИМпST, 68 (80%) мужчин и 17 (20%) женщин, в среднем возрасте (58,94±10,16) лет. Исследование аллельного полиморфизма -T344C гена CYP11B2 проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Статистическую обработку полученных даннях проводили с помощью пакета программ Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), Microsoft Office Excel 2003. Для более глибокого понимания вариантов ассоциаций полиморфизма -T344C гена CYP11B2 проведен аналіз с использованием кодоминантной, доминантной, рецессивной моделей наследования.

Согласно рассчитанному показателю отношения шансов, относительный риск развития ОИМпST у обследованных больных с генотипом ТТ повышается при налички артериальной гипертензии (АГ) OR=8,89; 95% CI [1,41-36,57], P_{1-3}=0,02 (кодоминантная модель наследования). В группе пациентов с генотипом ТТ в сравнении с ТС+СС виявлена достовірно большая частота наличия тревожно-депрессивных состояний (ТДР) (P=0,02), и тенденція к большей частоте АГ (P=0,06) (доминантная модель наследования). Согласно рассчитанному показателю отношения шансов относительный риск возникновения ОИМпST у обследованных больных с генотипом ТС+ТТ повышается при налички АГ OR=3,27; 95% CI [1,05-9,86], P=0,037 (рецессивная модель наследования).

В результате исследований установлено, что относительный риск развития ОИМпST у больных АГ - носителей -344ТТ-генотипа повышается в 8,89 раз в сравнении с генотипом -344СС (P=0,02), у пациентов с полиморфизмом ТС+ТТ – в 3,27 раз чаще, чем у пациентов с -344СС-генотипом (P=0,037). ТДР у больных ОИМпST встречается достоверно чаще у носителей генотипа -344ТТ в сравнении с СС-полиморфизмом, ТС+СС, ТС+ТТ в сравнении с -344СС.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, полиморфизм -T344C гена CYP11B2, артериальная гипертензия, тревожно-депрессивные состояния.

UDC 616.127-005.8-092:577.175.532:575.174.015.3

Association of CYP11b2 Gene Polymorphism of Aldosteron-Synthase with the Risk of Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation

Petyunina O. V.

Abstract. *The purpose of the study* is to determine the link between CYP11B2 -344TC gene polymorphism and risk factors, course of myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI) with considering of genetic inheritance models.

Materials and methods. 85 patients with STEMI were examined, 68 (80%) men and 17 (20%) women, at the average age (58,94±10,16) years old. Allele polymorphism -T344C of CYP11B2 gene was determined by polymerase chain reaction in real time. Statistics was obtained thanks to software package Statistica 8.0 (Stat SoftInc, USA), Microsoft Office Excel 2003. For a deeper understanding of association of CYP11B2-gene polymorphism, codominant, dominant and recessive models of inheritance were used.

Results and discussion. Due to odds ratio the relative risk of occurrence of STEMI in researched patients with TT-genotype rises with the presence of arterial hypertension (AH) OR=8,89; 95% CI [1,41-36,57], P_{1-3}=0,02

(codominant model of inheritance). In the group of patients with TT-genotype compared with TC+CC anxiety-depressive conditions met more often (P=0,02), tendency to more often AH was too (P=0,06) (dominant inheritance model). Due to odds ratio, probability of occurrence of STEMI in researched patients with TC+TT-genotype becomes higher in the presence of AH, OR=3,27; 95% CI [1,05-9,86], P=0,037 (recessive inheritance model).

Conclusions. TC+TT-genotype compared with CC represents 3,27-fold higher relative risk of occurrence of STEMI in the presence of AH (P=0,037). Arterial hypertension leads to 8,89-fold more often relative risk of STEMI in patients with TT-genotype compared with CC (P=0,02). Anxiety-depressive conditions in patients with STEMI occur more often in TT-genotype compared with CC, TC+CC polymorphism, TC+TT compared -344CC.

Keywords: acute myocardial infarction with ST-segment elevation, -T344C-polymorphism of CYP11B2 gene, arterial hypertension, anxiety-depressive conditions.

Стаття надійшла 16.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.115
УДК 616.721.6-002:577.125.8

Піонтковський В. К.

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ОСТЕОХОНДРОЗ ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛУ ХРЕБТА

КЗ «Рівненська обласна клінічна лікарня», Рівне

d.moroz.vet@gmail.com

У статті було проведено визначення показників ліпідограми у сироватці крові пацієнтів різного віку при остеохондрозі поперекового відділу хребта. Встановлено, що вміст загального холестеролу був збільшений у найстаршій групі пацієнтів порівняно з контрольною групою – на 29,1 %, з 1-ю групою – на 75,0 %, з другою – на 33,0 %. Збільшення вмісту β-ліпопротеїнів (які входять до складу ЛПНЩ) було встановлено у другій групі порівняно з контрольною – на 26,7 %, з першою – на 26,5 %; у третій групі порівняно з контрольною – на 33,0 %, з першою – на 34,8 %; у четвертій групі порівняно з контрольною – на 54,6 %, з першою – на 56,6 %, з другою – на 22,0 %. Вміст тригліцеридів у сироватці крові наймолодшої групи хворих не відрізнявся від показників контрольної, у другій групі був підвищений на 66,1 %, у третій був збільшений на 56,3 % порівняно з показниками контрольної групи і на 50,9 % порівняно з першою групою. У найстаршій групі пацієнтів вміст тригліцеридів у сироватці крові був найвищим: збільшений на 67,0 % порівняно з контрольною і на 61,2 % з першою групою хворих. Вміст у крові пацієнтів ХС-ЛПВЩ був знижений у всіх дослідних групах. Ця фракція ліпопротеїнів бере участь у транспорті холестеролу з периферійних тканин у печінку, де він може виводитися із організму у складі жовчних кислот. Тому ЛПВЩ вважаються антиатерогенними ліпопротеїнами, і зниження їх концентрації нижче 0,90 ммоль/л для чоловіків та нижче 1,15 ммоль/л для жінок пов'язаний із підвищеним ризиком атеросклерозу та віком пацієнтів. У нашому дослідженні найнижчий вміст у сироватці крові ХС-ЛПВЩ був у найстаршій групі пацієнтів і був знижений на 47,9 % порівняно з контрольною групою, на 18,5 % – порівняно з показником першої групи, на 27,2 % – з показником другої групи, на 21,1 % – з показником третьої групи.

Вміст ХС-ЛПНЩ у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта був збільшений у другій групі пацієнтів порівняно з контрольною – на 19,8 %, з першою – на 37,7 %; у четвертій порівняно з контрольною – на 62,0 %, з першою – на 86,1 %, з другою – на 35,2 %. Таким чином, значення біохімічних показників ліпідного обміну у сироватці крові пацієнтів із остеохондрозом поперекового відділу хребта збільшувались з віком, окрім антиатерогенного ХС-ЛПВЩ, вміст якого у сироватці крові з віком зменшувався. Збільшення вмісту атерогенних ліпопротеїнів у сироватці крові (ЛПНЩ та ЛПДНЩ) та КА у хворих з остеохондрозом поперекового відділу хребта свідчить про підвищення з віком ризику розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, що обов'язково необхідно враховувати під час оперативного і консервативного лікування даної категорії ортопедичних пацієнтів. У перспективі авторами планується розробка алгоритму діагностики метаболічних порушень на основі біохімічних маркерів обміну ліпідів у різних вікових групах хворих на дегенеративні захворювання хребта з метою прогнозування ускладнень під час оперативного та консервативного лікування.

Ключові слова: остеохондроз, вік, холестерол, ліпопротеїни, тригліцериди, коефіцієнт атерогенності.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося в рамках науково-дослідної роботи «Дослідити структурно-метаболічні порушення у м'язовій та сполучній тканинах у хворих на дегенеративні захворювання поперекового відділу хребта та вплив на них коморбідної патології», № держ. реєстрації 0116U001085, 2016–2018 рр.

Вступ. Порушення метаболізму ліпідів у пацієнтів є важливим фактором ризику атеросклерозу і патогенетично пов'язаних з ним захворювань серцево-судинної системи, а вміст деяких показників ліпідного обміну при цереброваскулярних захворюваннях і остеохондрозі хребта залежать від віку пацієнтів [1]. Нерідко різні дорсопатії, зокрема, остеохондроз хребта виникають у пацієнтів з коморбідною патологією: ожирінням, атерогенною дисліпідемією та порушеннями вуглеводного обміну, артеріальною гіпертензією – симптомокомплексом, який відомий як метаболічний синдром [2]. За даними Д.Б. Дривотінова із співавт. [3], у 63 % хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта із у формуванні і проявах больового синдрому із

різним ступенем активності бере участь вісцеральна патологія. Також відомо, що у жінок після 50-55 років у результатів гормональних змін в |організмі рівень загального холестеролу у крові збільшується. Також фахівці вважають, що малоактивний спосіб життя, відсутність регулярного фізичного навантаження, переїдання та присутність шкідливої їжі у раціоні є передуючими факторами розвитку атеросклерозу та причина гіперхолестеролемії [4]. Холестерол служить структурним компонентом клітинних мембран і є структурно-функціональним попередником у синтезі статевих гормонів, кортикостероїдів жовчних кислот і вітаміну Д. Вміст холестеролу в крові у значній мірі залежить від віку. Визначення холестеролу проводять переважно для оцінки ризику атеросклерозу та у діагностиці будь-яких розладів метаболізму ліпідів. Виділяють фракції холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ). Високий ризик розвитку ішемічної хвороби серця та її ускладнень пов'язують із концентрацією холестеролу в крові вище 6,22 ммоль/л. При концентрації загального холестеролу у діапазоні межових значень 5,20 – 6,22 ммоль/л і вище доречно досліджувати загальний холестерол у комплексі з визначенням тригліцеридів, ХС-ЛПВЩ та ХС-ЛПНЩ із розрахунком коефіцієнта атерогенності (КА), оскільки ризик розвитку атеросклеротичних змін залежить від співвідношення різних фракцій ліпопротеїнів [5]. Таким чином, можна вважати актуальним питанням визначення фракційного складу холестеролу ліпопротеїнів різної щільності у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта різного віку, оскільки у літературі немає об'єктивних даних щодо особливостей обміну ліпідів у цих вікових групах пацієнтів.

Мета дослідження – встановити особливості порушень метаболізму ліпідів у пацієнтів різного віку при остеохондрозі поперекового відділу хребта.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводилися упродовж 2016 – 2017 рр. на базі КЗ «Рівненська обласна клінічна лікарня» (м. Рівне) та ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України» (м. Харків). Було обстежено 28 пацієнтів із остеохондрозом поперекового відділу хребта, з них 7 осіб – віком від 24 до 40 років (1 група), 5 осіб – від 42 до 49 років (2 група), 6 осіб – від 53 до 59 років (3 група), 10 осіб – віком від 62 до 69 років (4 група). Серед пацієнтів було 8 чоловіків і 20 жінок. Діагноз на остеохондроз поперекового відділу хребта встановлювали комплексно із урахуванням даних анамнезу, проведенням клінічного дослідження, рентгенографії і комп'ютерної томографії. Хворим було проведено дослідження біохімічних маркерів у сироватці крові (загального холестеролу, β-ліпопротеїнів, тригліцеридів та ХС-ЛПВЩ) за методиками, приведеними у літературі [6]. Розрахунок вмісту в крові ХС-ЛПДНЩ проводили за формулою: ХС-ЛПДНЩ = = тригліцериди / 2,181. Розрахунок холестеролу ХС-ЛПНЩ проводили за формулою: Х-ЛПНЩ = = загальний холестерол – (ХС-ЛПВЩ – ХС-ЛПДНЩ). КА розраховували за формулою: КА = (загальний холестерол – ХС-ЛПВЩ) / ХС-ЛПВЩ. В якості контрольної групи були використані результати досліджень крові 20 клінічно здорових людей віком від 24 до 69 років (10 чоловіків і 10 жінок).

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Результати досліджень було оброблено статистично за допомогою комп'ютерної програми Statistica Statsoft v.10 з визначенням критерію Вілкоксона із розрахунками медіани (Me) та процентілів [7].

Результати досліджень та їх обговорення. Вміст загального холестеролу був збільшений у найстаршій групі пацієнтів порівняно з контрольною групою – на 29,1 %, з 1-ю групою – на 75,0 %, з другою – на 33,0 %. Збільшення вмісту β-ліпопротеїнів (які входять до складу ЛПНЩ) було встановлено у другій групі порівняно з контрольною – на 26,7 %, з першою – на 26,5 %; у третій групі порівняно з контрольною – на 33,0 %, з першою – на 34,8 %; у четвертій групі порівняно з контрольною – на 54,6 %, з першою – на 56,6 %, з другою – на 22,0 %. Вміст тригліцеридів у сироватці крові наймолодшої групи хворих не відрізнявся від показників контрольної, у другій групі був підвищений на 66,1 %, у третій був збільшений на 56,3 % порівняно з показниками контрольної групи і на 50,9 % порівняно з першою групою. У найстаршій групі пацієнтів вміст тригліцеридів у сироватці крові був найвищим: збільшений на 67,0 % порівняно з контрольною і на 61,2 % з першою групою хворих.

Вміст у крові пацієнтів ХС-ЛПВЩ був знижений у всіх дослідних групах. Ця фракція ліпопротеїнів бере участь у транспорті холестеролу з периферійних тканин у печінку, де він може виводитися із організму у складі жовчних кислот [8]. Тому ЛПВЩ вважаються антиатерогенними ліпопротеїнами, і зниження їх концентрації нижче 0,90 ммоль/л для чоловіків та нижче 1,15 ммоль/л для жінок пов'язаний із підвищеним ризиком атеросклерозу та віком пацієнтів [5]. У нашому дослідженні найнижчий вміст у сироватці крові ХС-ЛПВЩ був у найстаршій групі пацієнтів і був знижений на 47,9 % порівняно з контрольною групою, на 18,5 % – порівняно з показником першої групи, на 27,2 % – з показником

другої групи, на 21,1 % – з показником третьої групи **(табл.)**.

Вміст у крові пацієнтів ХС-ЛПВЩ був знижений у всіх дослідних групах. Ця фракція ліпопротеїнів бере участь у транспорті холестеролу з периферійних тканин у печінку, де він може виводитися із організму у складі жовчних кислот [8]. Тому ЛПВЩ вважаються антиатерогенними ліпопротеїнами, і зниження їх концентрації нижче 0,90 ммоль/л для чоловіків та нижче 1,15 ммоль/л для жінок пов'язаний із підвищеним ризиком атеросклерозу та віком пацієнтів [5]. У нашому дослідженні найнижчий вміст у сироватці крові ХС-ЛПВЩ був у найстаршій групі пацієнтів і був знижений на 47,9 % порівняно з контрольною групою, на 18,5 % – порівняно з показником першої групи, на 27,2 % – з показником другої групи, на 21,1 % – з показником третьої групи.

Вміст ХС-ЛПНЩ у хворих на остеохондроз поперекового відділу хребта був збільшений у другій групі пацієнтів порівняно з контрольною – на 19,8 %, з першою – на 37,7 %; у четвертій порівняно з контрольною – на 62,0 %, з першою – на 86,1 %, з другою – на 35,2 %. Вважається, що показник ХС-ЛПНЩ більше корелює з ризиком атеросклерозу, ніж показник загального холестеролу, оскільки саме ця фракція ліпопротеїнів забезпечую транспорт холестеролу у судинах [9]. В умовах патології ендотелію судин, відбувається захоплення ЛПНЩ клітинами судинних стінок і утворення атеросклеротичної бляшки. Значення ХС-ЛПНЩ у діапазоні від 3,37 до 4,12 ммоль/л розглядається як фактор ризику розвитку атеросклерозу середнього ступеня, у рівень більше 4,14 ммоль/л – як високий ступінь ризику розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця [5]. Вміст атерогенних ЛПДНЩ у була збільшеною у найстаршій групі хворих, що разом із високим показником ЛПНЩ свідчить про найвищий ризик розвитку атеросклерозу. КА віддзеркалює баланс між рівнем атерогенних та антиатерогенних ліпідів, в нормі становить від 1,98 до 2,51, проте найнижча вірогідність виникнення атеросклеротичних уражень судин при значенні КА нижче 3, середня – від 3 до 4, висока – вище 4 [10]. За даними наших досліджень, найвищий ризик розвитку атеросклерозу мали пацієнти найстарших вікових груп, де КА становив вище 4 у переважної більшості хворих.

Висновки.

1. Значення біохімічних показників ліпідного обміну у сироватці крові пацієнтів із остеохондрозом поперекового відділу хребта збільшувались з віком, окрім антиатерогенного ХС-ЛПВЩ, вміст якого у сироватці крові з віком зменшувався.
2. Збільшення вмісту атерогенних ліпопротеїнів у сироватці крові (ЛПНЩ та ЛПДНЩ) та КА у хворих з остеохондрозом поперекового відділу хребта свідчить про підвищення з віком ризику розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця, що обов'язково необхідно враховувати під час оперативного і консервативного лікування даної категорії ортопедичних пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Планується розробка алгоритму діагностики метаболічних порушень на основі біохімічних маркерів обміну ліпідів у різних вікових групах хворих на дегенеративні захворювання хребта з метою прогнозування ускладнень під час оперативного та консервативного лікування.

Таблиця – Біохімічні маркери обміну ліпідів у пацієнтів різного віку із остеохондрозом поперекового відділу хребта (Me, 25% – 75%)

Біохімічні маркери	Контрольна група, n=20	Вік та кількість хворих			
		1 група, 24 – 40 років, n=7	2 група, 42 – 49 років, n=5	3 група, 53 – 59 років, n=6	4 група, 62 – 69 років, n=10
Загальний холестерол, ммоль/л	5,15 3,98 – 5,80	3,80 3,65 – 4,60	5,00 4,80 – 5,40	5,15 4,40 – 6,65	6,65 *◊ 6,50 – 6,88
β-ліпопротеїни, г/л	4,60 4,43 – 5,21	4,54 4,08 – 5,01	5,83 *◊ 5,59 – 6,06	6,12 *◊ 5,24 – 6,99	7,11 *◊ 6,48 – 8,91
Тригліцериди, ммоль/л	1,12 0,85 – 1,40	1,16 1,04 – 1,54	1,86 * 1,41 – 1,88	1,75 *◊ 1,67 – 2,16	1,87 *◊ 1,79 – 2,01
Холестерол ЛПВЩ, ммоль/л	1,44 1,24 – 1,69	0,92 * 0,78 – 0,99	1,03 *◊ 1,03 – 1,10	0,95 ** 0,98 – 1,06	0,75 *◊⌂□ 0,73 – 0,77
Холестерол ЛПНЩ, ммоль/л	3,08 2,35 – 3,59	2,68 2,46 – 3,44	3,69 *◊ 3,60 – 3,81	4,14 3,25 – 5,19	4,99 *◊⌂ 4,89 – 5,19
Холестерол ЛПДНЩ, ммоль/л	0,51 0,39 – 0,64	0,23 * 0,21 – 0,31	0,37 0,28 – 0,38	0,35 ◊ 0,33 – 0,44	0,84 *◊⌂□ 0,87 – 0,89
Коефіцієнт атерогенності (КА)	2,44 2,10 – 2,68	3,60 * 3,15 – 4,25	3,50 * 3,50 – 3,80	4,85 *⌂ 3,85 – 6,20	7,74 *◊⌂□ 7,55 – 7,92

Примітки: * – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з контрольною групою; ◊ – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з групою віком 24–40 років; ⌂ – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з групою віком 42–49 років; □ – вірогідно за Вілкоксоном порівняно з групою віком 53–59 років.

References

1. Semenova AA, Drobot GP. Narusheniya lipidnogo profilya krovi u bolnykh s tserebrovaskulyarnymi zabolevaniyami v zavisimosti ot pola i vozrasta. *Sovremennye problemy meditsiny i estestvennykh nauk: sbornik statey mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii*. Yoshkar-Ola, 2016. S. 103–7. [Russian].
2. Dolgova NA, Shkurupiy VA, Yakimova AV, Dobrovolskaya NP. Deformiruyushchaya dorsopatiya u patsientov s sochetaniem arterialnoy gipertenzii, dislipidemii, ozhireniya: vozmozhnye puti k resheniyu problemy. *Byulleten Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2014; 34 (2): 61–5. [Russian].
3. Drivotinov BV, Gamanovich AI. Osobennosti diagnostiki i lecheniya poyasnichno-kresttsovogo bolevogo sindroma pri osteokhondroze pozvonochnika. *Zdravookhranenie*. 2015; 11: 50–6. [Russian].
4. Dolgov VV, Menshikova VV. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: natsionalnoe rukovodstvo:* v 2 t. T 1. M : GEOTAR-Media, 2012. S. 209–16. [Russian].
5. Melnik AA. *Klinicheskie laboratornye testy dlya prakticheskoy meditsiny, ikh interpretatsiya: spravochnik*. K. : Knigaplyus, 2011. 288 s. [Russian].
6. Kamyshnikov VS. *Kliniko-biokhimicheskaya laboratornaya diagnostika: spravochnik*. T 2. Mn, 2003. 463 s. [Russian].
7. Glants S. *Mediko-biologicheskaya statistika*: Per. s angl. M : Praktika, 1998. 459 s. [Russian].
8. Browning KL , Lind TK, Maric S, Malekkhaiat-Häffner S, Fredrikson GN, Bengtsson E, Malmsten M, Cárdenas M. Human Lipoproteins at Model Cell Membranes: Effect of Lipoprotein Class on Lipid Exchange. *Sci Rep*. 2017; 7 (1): 74 – 8. DOI: 10.1038/s41598-017-07505-0.
9. Rahman MS, Woollard K. Atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 1003: 121–44. DOI: 10.1007/978-3-319-57613-8_7.
10. Lifshits VM, Sidelnikova VI. *Meditsinskie laboratornye analizy*. M : Triada-Kh, 2003. 312 s. [Russian].

УДК 616.721.6-002:577.125.8

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЗМА ЛИПИДОВ У БОЛЬНЫХ ОСТЕОХОНДРОЗОМ ПОЯСНИЧНОГО ОТДЕЛА ПОЗВОНОЧНИКА

Пионтковский В. К.

Резюме. В статье было проведено определение показателей липидограммы в сыворотке крови пациентов разного возраста при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника. Установлено, что содержание общего холестерола было увеличено в старшей группе пациентов по сравнению с контрольной группой – на 29,1 %, с 1-й группой – на 75,0 %, второй – на 33,0 %. Увеличение содержания β-липопротеинов (которые входят в состав ЛПНП) было установлено во второй группе по сравнению с контрольной – на 26,7 %, с первой – на 26,5 %; в третьей группе по сравнению с контрольной – на 33,0 %, с первой – на 34,8 %; в четвертой группе по сравнению с контрольной – на 54,6 %, с первой – на 56,6 %, второй – на 22,0 %. Содержание триглицеридов в сыворотке крови самой молодой группы больных не отличалось от показателей контрольной, во второй группе было повышено на 66,1 %, в третьей было увеличено на 56,3 % по сравнению с показателями контрольной группы и на 50,9 % по сравнению с первой группой. В старшей группе пациентов содержание триглицеридов в сыворотке крови был самым высоким: увеличено на 67,0 % по сравнению с контрольной и на 61,2% с первой группой больных. Содержание в крови пациентов ХС-ЛПВП было снижено во всех опытных группах. Эта фракция липопротеинов участвует в транспорте холестерола из периферических тканей в печень, где он может выводиться из организма в составе желчных кислот. Поэтому ЛПВП считаются антиатерогенными липопротеинами, и снижение их концентрации ниже 0,90 ммоль/л для мужчин и ниже 1,15 ммоль/л для женщин связано с повышенным риском атеросклероза и возрастом пациентов. В нашем исследовании низкое содержание в сыворотке крови ХС-ЛПВП было в старшей группе пациентов и было снижено на 47,9 % по сравнению с контрольной группой, на 18,5 % – по сравнению с показателем первой группы, на 27,2 % – с показателем второй группы, на 21,1 % – с показателем третьей группы.

Содержание ХС-ЛПНП у больных остеохондрозом поясничного отдела позвоночника было увеличено во второй группе пациентов по сравнению с контрольной – на 19,8 %, с первой – на 37,7 %; в четвертой по сравнению с контрольной – на 62,0 %, с первой – на 86,1 %, второй – на 35,2 %. Таким образом, значения биохимических показателей липидного обмена в сыворотке крови пациентов с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника увеличивались с возрастом, кроме антиатерогенного ХС-ЛПВП, содержание которого в сыворотке крови с возрастом уменьшалось. Увеличение содержания атерогенных липопротеинов в сыворотке крови (ЛПНП и ЛПОНП) и КА у больных с остеохондрозом поясничного отдела позвоночника свидетельствует о повышении с возрастом риска развития атеросклероза и ишемической болезни сердца, что обязательно необходимо учитывать при оперативном и консервативном лечении данной категории ортопедических пациентов. В перспективе авторами планируется разработка

алгоритма диагностики метаболических нарушений на основе биохимических маркеров обмена липидов в различных возрастных группах больных с дегенеративными заболеваниями позвоночника с целью прогнозирования осложнений при оперативном и консервативном лечении.

Ключевые слова: остеохондроз, возраст, холестерол, липопротеины, триглицериды, коэффициент атерогенности

UDC 616.721.6-002:577.125.8

Peculiarities of Lipid Metabolism Disorders in Patients with Osteochondrosis of the Lumbar Spine

Piontkovsky V. K.

Abstract. The purpose of the article is to determine the lipidogram indices in the blood serum of patients of different ages with osteochondrosis of the lumbar spine. It was found out that the total cholesterol content was increased in the older group of patients compared to the control group by 29.1%, with the first group by 75.0%, and the second by 33.0%. The increase in the content of β-lipoproteins (which are included in the composition of LDL) was established in the second group in comparison with the control group – by 26.7%, from the first – by 26.5 %; in the third group in comparison with the control group – by 33.0 %, from the first – by 34.8 %; in the fourth group in comparison with the control group – by 54.6 %, from the first – by 56.6 %, the second – by 22.0 %. The content of triglycerides in the blood serum of the youngest group of patients did not differ from those of the control group, in the second group it was increased by 66.1%, in the third group it was increased by 56.3 % compared to the control group and by 50.9% first group. In the older group of patients, serum triglyceride levels were the highest: 67.0% increase compared with the control group and 61.2% with the first group of patients. The blood levels of patients with HDL-C have been reduced in all experimental groups. This fraction of lipoproteins participates in the transport of cholesterol from peripheral tissues to the liver, where it can be excreted from the body as a part of bile acids. Therefore, HDL are considered to be anti-atherogenic lipoproteins, and a decrease in their concentrations below 0.90 mmol/l for men and below 1.15 mmol/l for women is associated with an increased risk of atherosclerosis and the age of the patients. In our study the low serum level of HDL-C was in the older group of patients and was reduced by 47.9 % compared with the control group, by 18.5 % compared to the first group, by 27.2 % the indicator of the second group, by 21.1 % – with the index of the third group.

The content of LDL-C in patients with osteochondrosis of the lumbar spine was increased in the second group of patients compared to the control group – by 19.8 %, from the first – by 37.7 %; in the fourth compared to the control one – by 62.0 %, from the first – by 86.1 %, the second – by 35.2 %. Thus, the values of biochemical indices of lipid metabolism in the serum of patients with osteochondrosis of the lumbar spine increased with age, except for anti-atherogenic HDL-C, the content of which in the blood serum decreased with age. An increase in the content of atherogenic lipoproteins in the blood serum (LDL and VLDL) and SC in patients with osteochondrosis of the lumbar spine indicates an increase in the risk of developing atherosclerosis and coronary heart disease with age, which must be taken into account in the operative and conservative treatment of this category of orthopedic patients. In future the authors plan to develop an algorithm for the diagnosis of metabolic disorders based on biochemical markers of lipid metabolism in different age groups of patients with degenerative diseases of the spine in order to predict complications in operative and conservative treatment.

Keywords: osteochondrosis, age groups, cholesterol, lipoproteins, triglycerides, coefficient of atherogenicity.

Стаття надійшла 21.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.120
УДК 616.12-008.331.1:616.831-07

Пузік С. Г.

ОРГАНИ–МІШЕНІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В ФОКУСІ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», кафедра загальної практики - сімейної медицини та гастроентерології

svetapuzik45@gmail.com

Для зниження захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань проведено дослідження хворих з артеріальною гіпертензією, що ускладнилась розвитком ураження головного мозку, як органа-мішені. Використовуючи огляд сучасних європейських рекомендацій з артеріальної гіпертензії детально вивчено питання ураження головного мозку, як органу-мішені. В дослідженні аналізується архівний матеріал пацієнтів з артеріальною гіпертензією, що ускладнилась церебральними порушеннями, які потребували спеціалізованого лікування в умовах неврологічного відділення міської лікарні. Доведено, що артеріальна гіпертензія сьогодні потребує великої уваги в зв'язку ураженням головного мозку, як органу – мішені артеріальної гіпертензії та розвитком гострих та хронічних форм церебральних порушень: ішемічній інсульт перенесли 21,2% хворих, геморагічний інсульт 4,2%, лакунарний інсульт 6,8%, транзиторну ішемічну атаку 14,3%. Прояви дисциркуляторної енцефалопатії мали 33,9% та перенесені інсульти в анамнезі 19,5%. Досліджено характер та частота церебральних порушень в співставленні зі ступенем артеріальної гіпертензії. Враховуючи основні положення європейських рекомендацій з АГ 2013 року, виділені певні заходи, які необхідно виконувати у кожного хворого з артеріальною гіпертензією для первинної та вторинної профілактики церебральних порушень.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, органи мішені, ускладнення, головний мозок, профілактика, лікування, рекомендації.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України» «Перебіг артеріальної гіпертензії в сполученні з запальними захворюваннями легень та суглобів, як прояви коморбідності: традиційні та додаткові фактори ризику кардіоваскулярних подій, механізми розвитку, діагностика і лікування», № державної реєстрації 0115U000658.

Вступ. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) є основними причинами смерті в усьому світі. Ні з якої іншої причини щорічно не вмирає стільки людей, як саме від ССЗ. Одним з найбільш ССЗ є артеріальна гіпертензія (АГ). Встановлено, що підвищення артеріального тиску (АТ) на кожні 20/10 мм рт.ст. збільшується ризик розвитку ССЗ у 2 рази [3]. Серед осіб у віці 55-65 років ймовірність розвитку АГ, за даними Фремінгемського дослідження, становить понад 90% [22]. Необхідність боротьби з АГ обумовлена тим, що вона є найважливішим чинником ризику порушень мозкового кровообігу, інфаркту міокарда, ураження судин, нирок, втрати зору, серцево-судинних захворювань і смертності [1]. Незважаючи на те, що сьогодні АГ розглядається як масштабна неінфекційна пандемія, ВООЗ розглядає цю патологію, як найбільш важливу в запобіганні причин смерті в усьому світі [3].

Питання вивчення ураження органів-мішеней АГ являються ключовими в сучасній медицині. В даний час нас цікавить якими сучасними рекомендаціями з АГ сьогодні користується лікар, як висвітлюється питання порушення головного мозку, як органу-мішені АГ та які заходи первинної та вторинної профілактики церебральних ускладнень АГ ми повинні застосовувати у хворих з АГ, згідно цих рекомендацій. Сьогодні практичний лікар керується основними офіційними документами з діагностики та лікуванні АГ [2, 22]. Рекомендації Європейського товариства гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC) по лікуванню АГ 2013 року є продовженням рекомендацій ESH/ESC 2003 та 2007 років [20, 23]. За даними цих рекомендацій поширеність АГ знаходиться в діапазоні 30-45% загальної популяції, з різким зростанням по мірі старіння. У зв'язку з труднощами в отриманні порівняльних результатів в різних країнах і в різний час, був виділений сурогатний показник АГ - інсульт, в зв'язку з тим, що АГ є найважливішою його причиною та доказана залежність між поширеністю АГ і смертністю від інсульту [16, 26]. У країнах Заходу відзначається тенденція до зниження цього

показника, на відміну від східно-європейських країн, де смертність від інсульту зростає [38]. Особлива увага приділяється безсимптомному порушенню органів-мішенів АГ. Для виявлення ранніх церебральних порушень при АГ обов'язковим є визначення у осіб похилого та старечого віку пульсового тиску ≥60 мм рт.ст.; у всіх осіб з АГ необхідно проводити оцінку комплексу інтими-медіа (КІМ) >0.9 мм або виявлення атеросклеротичної бляшки; визначення швидкості пульсової хвилі (ШПХ) >10м/сек; гомілково-плечового індексу <0.9; ретельно збирати анамнез ССЗ, оцінювати загальний серцево-судинний ризик, наявність серцевої недостатності або вказівку на неї в анамнезі, ішемічну хворобу серця, периферичні ураження артерій, клапанні пороки серця, серцебиття, синкопальні стани, неврологічні порушення, особливо інсульт і транзиторні ішемічні атаки (ТІА). Для виключення ураження головного мозку важливо з'ясувати наявність головного болю, запаморочення, порушення зору, чутливі або рухові порушення, реваскуляризацію сонної артерії, когнітивну дисфункцію. У рекомендаціях 2007 року КІМ сонної артерії >0.9 мм вважався показником існуючих аномалій, в дослідженні серцево-судинного здоров'я (Cardiovascular Health Study) у пацієнтів старечого віку порогове значення цього показника було вище, як і у хворих середнього віку в Європейському дослідженні ELSA (1.06 і 1.16 мм, відповідно) [8, 9]. Про наявність атеросклеротичної бляшки говорить КІМ >1.5 мм або локальне збільшення товщини КІМ на 0.5 мм або на 50%, в порівнянні зі значенням КІМ в прилеглих ділянках сонної артерії [30]. Зв'язок між калібром судин сітківки і майбутніми інсультами проаналізована в систематичному огляді і мета-аналізі: розширення венул сітківки було предиктором інсульту, в той час як калібр артеріол сітківки не асоційований з інсультом [34]. Співвідношення артеріол і венул сітківки було предиктором інсульту. В даний час вивчаються нові підходи до оцінки співвідношення «стінка - просвіт» артеріол сітківки, які допомагають безпосередньо виміряти ступінь судинного ремоделювання на ранніх і пізніх стадіях АГ [28]. Крім добре відомого впливу АГ на розвиток клінічно маніфестного інсульту, вона також супроводжується ризиком безсимптомного ураження головного мозку, яке виявляється лише при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку [13, 24]. Найбільш типовими проявами цих уражень при АГ є зміни в білій речовині, які виявляються майже у всіх хворих АГ, незалежно від ступеню, а також приховані інфаркти, більшість з яких мають невеликі розміри і розташовуються в глибоких відділах мозку (лакунарні інфаркти). Частота лакунарних інфарктів коливається від 10% до 30% [45]. Наявність гіперінтенсивних вогнищ у білій речовині і прихованих мозкових інфарктів супроводжується підвищенням ризику інсульту, когнітивних порушень і деменції [10, 11]. Виконання МРТ у хворих з АГ без ССЗ, показало приховані цереброваскулярні вогнища, які зустрічаються навіть частіше (44%) в співставленні з субклінічним ураженням серця (21%) і нирок (26%), і нерідко виявляються під час відсутності ознак ураження інших органів [43]. Таким чином, у всіх хворих АГ з неврологічними порушеннями і, зокрема, з погіршенням пам'яті та когнітивними розладами, потрібно шукати гіперінтенсивні вогнища в білій речовині головного мозку і приховані мозкові інфаркти [12, 17]. Доцільно провести МРТ або комп'ютерну томографію (КТ) головного мозку для виявлення прихованих мозкових інфарктів, лакунарних інфарктів, мікрокрововиливів і вогнищ у білій речовині [25, 42].

Цільові показники АТ після перенесеного ЦВЗ. У двох дослідженнях [33, 35], агресивне зниження АТ супроводжувалося істотним зниженням частоти інсульту і серцево-судинних подій, однак при цьому середній рівень систолічного артеріального тиску (САТ) не падав нижче 130 мм рт.ст. В третьому дослідженні [39] при порівнянні груп з САТ 136 мм рт.ст. і САТ 140 мм рт.ст. виявити відмінності в кінцевих точках не вдалося. Цільове значення САД <140 мм рт.ст. доцільно у хворих, які перенесли інсульт або ТІА.

Антигіпертензивна терапія при церебральних порушеннях. Результати дослідження з контролю АГ після інсульту (CHHIPS) дозволили припустити позитивний ефект від призначення лікування (лізиноприл або атенолол) хворим з гострим інсультом і рівнем САД >160 мм рт.ст. [15]. Дослідження ACCESS [41] свідчило про позитивний ефект застосування блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) протягом 7 днів після гострого інсульту. Ця гіпотеза була підтверджена в дослідженні SCAST [40], де застосовувались БРА у 2000 пацієнтів в гострому періоді інсульту. При повторному інсульті показники були нейтральними, і ніякої підгрупи, де лікування приносило користь, виділити не вдалося [22]. Майже у всіх великих рандомізованих клінічних обстеженнях при застосуванні різних схем медикаментозної терапії доведено, що для профілактики церебральних порушень (інсульту) підходять будь-які режими, що забезпечують ефективне зниження АТ [19]. В окремих дослідженнях (MOSES Study Group) і в мета-аналізах більш виражені цереброваскулярні протективні ефекти БРА в порівнянні з іншими групами препаратів [14, 32]. Важливе значення АГ, як предиктора судинної деменції підтверджено в дослідженні в Японії (Hisayama study) [31]. В дослідженні HYVET вивчались

когнітивні функції у хворих АГ [27]. Виявлено, що вогнища в білій речовині головного мозку на МРТ асоційовані з підвищеним ризиком інсульту, когнітивного зниження і деменції. Однак даних про те, як на розвиток деменції впливає зниження АТ, дуже мало і вони залишаються суперечливими. Результати дослідження PROGRESS довели, що запобігти розвитку гіперінтенсивного вогнища у білій речовині головного мозку шляхом зниження АТ можливо [4,36].

Рекомендації по тактиці лікування хворих з АГ і ЦВЗ.

Антигіпертензивні втручання після гострого інсульту не рекомендуються, незалежно від рівня АТ, хоча при дуже високих значеннях САТ потрібно діяти по клінічної ситуації;

Хворим з АГ, які в анамнезі перенесли ТІА або інсульт, рекомендована антигіпертензивна терапія, навіть якщо вихідний САТ знаходиться в діапазоні 140-159 мм рт.ст., цільові значення САТ при цьому доцільно встановлювати на рівні <140 мм рт.ст .;

У хворих старечого віку з АГ, які також перенесли в анамнезі ТІА або інсульт, цільові значення САТ можуть бути трохи вищими;

Для профілактики інсульту рекомендуються будь-які схеми антигіпертензивної терапії, які забезпечують ефективне зниження АТ.

У рекомендаціях ESH/ESC 2007 зроблено висновок, що зниження АТ зменшує прогресування атеросклерозу сонних артерій [23], однак антагоністи кальцію (АК) тут більш ефективні, ніж діуретики і бета-блокатори, а інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) більш ефективні, ніж діуретики [18]. Всі антигіпертензивні препарати зменшують жорсткість артерій, так як зниження АТ знижує навантаження на жорсткі компоненти артеріальної стінки, що веде до зниження ШПХ. Мета-аналіз рандомізованих клінічних досліджень підтвердив, що ІАПФ і БРА зменшують ШПХ [5, 37]. Здатність БРА зменшувати жорсткість артерій не залежить від їх здатності знижувати АТ [44]. У дослідженні EXPLOR комбінація АК та БРА (амлодипіну з валсартаном) і комбінація АК з бета-блокаторами (амлодипіну з атенололом) зменшували ШПХ на 0.95 м/сек протягом 24 тижнів [7]. Поліпшення артеріальної жорсткості було документовано при тривалій терапії [29]. При наявності атеросклерозу сонних артерій доцільно призначати АК та ІАПФ, так як вони більш ефективно сповільнюють прогресування атеросклерозу, ніж діуретики і бета-блокатори. Хворим з АГ та ШПХ більше 10 м/сек доцільно призначати будь-які антигіпертензивні препарати, за умови стійкого зниження рівня АТ <140/90 мм рт.ст. У дослідженні ELSA не вдалося чітко довести, що зниження товщини КІМ сонної артерії є предиктором зниження серцево-судинних подій, можливо, тому, що ці зміни мінімальні [6].

Мета дослідження. Визначити характер та частоту порушення головного мозку, як органу – мішені артеріальної гіпертензії.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження включено 732 історій хвороб хворих, що направлені на стаціонарне лікування в неврологічне відділення міської лікарні м. Запоріжжя з клінічними ознаками цереброваскулярного захворювання (ЦВЗ), що проявилось на фоні тривалої АГ. Серед хворих переважну кількість складали чоловіки 436 (59,6%) проти 296 (40,4%) жінок. Вік хворих коливався від 33-х до 77 років.

Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України і відповідають принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Союзу Європи щодо прав людини і біомедицини.

Результати дослідження та їх обговорення. Всі хворі з АГ, що ускладнилась ураженням головного мозку, як органу мішені АГ, розподілялись в залежності від характеру церебральних порушень. Серед досліджених хворих з АГ мали прояви наступні ЦВЗ: ішемічній інсульт перенесли 155 (21,2%) хворих, геморагічний інсульт виявлено у 31 (4,2%), лакунарний інсульт у 50 (6,8%), транзиторна ішемічна атака (ТІА) у 105 (14,3%). Найбільшу кількість склали хворі з ю дисциркуляторною енцефалопатією (ДЕП) – 248 хворих (33,9%). Велику групу - 143 хворих (19,5%), склали особи з перенесеними інсультами в анамнезі (ішемічним, геморагічним, лакунарним) (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Характер та частота церебральних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією

Церебральні порушення у хворих з АГ	n=732	%
Ішемічній інсульт	155	21,2%
Геморагічний інсульт	31	4,2%
Лакунарний інсульт	50	6,8%
Транзиторна ішемічна атака	105	14, 3%
Дисциркуляторна енцефалопатія	248	33,9%
Перенесений інсульт в анамнезі	143	19,5%

Розподіл хворих проводився розподілені в залежності від ступеню АГ (**табл. 2**).

До І групи ввійшли 187 хворих (25,5%) з АГ І ступеню (САТ 140-159 мм.рт.ст. та ДАТ 90-99 мм. рт.ст. В даній групі виявили наступні церебральні порушення: ТІА у 34 (18,2%), ішемічній інсульт у 38 (20,3%), геморагічний інсульт у 4 (2,1%), лакунарний інсульт у 7 (3,7%), ДЕП у 76 (40,6%), перенесений інсульт у 28 (15%) хворих. ІІ групу представили 193 (26,4%) хворих з АГ ІІ ступеню з САТ 160-179 мм. рт.ст та ДАТ 100-109 мм. рт.ст. Серед

Таблиця 2 – Характер та частота церебральних порушень в залежності від ступеню АГ

Показник	I ступінь АГ 187 хворих (25,5%) (I група)	II ступінь АГ 193 (26,4%) (II група)	III ступінь АГ 224 (30,6%) (III група)	Контрольована АГ 128 (17,5%) (IV група)
АТ	140-159/90-99 мм рт.ст.	160-179/100-109 мм рт.ст.	≥180/≥110 мм рт.ст.	≤140/≤90 мм рт.ст.
Ішемічній інсульт	38 (20,3%)	33 (17,1%)	64 (28,6%)	28 (21,9%)
Геморагічний інсульт	4 (2,1%)	5 (2,6%)	14 (6,3%)	6 (4,7%)
Лакунарний інсульт	7 (3,7%)	8 (4,1%)	15 (6,7%)	4 (3,1 %)
ТІА	34 (18,2%)	32 (16,6%)	19 (8,5%)	9 (7,0%)
ДЕП	76 (40,6%)	57 (29,5%)	65 (29%)	68 (53,1%)
Перенесений інсульт	28 (15%)	58 (30,1%)	47 (21%)	13 (10,2%)

церебральних порушень ТІА виявлена у 32 (16,6%), ішемічній інсульт у 33 (17,1%), геморагічний інсульт у 5 (2,6%), лакунарний інсульт у 8 (4,1%), ДЕП у 57 (29,5%), перенесений інсульт у 58 (30,1%). III групу складали 224 (30,6%) хворих на АГ III ступеню з САТ ≥180 мм рт.ст. та ДАТ ≥110 мм. рт.ст. та відповідними церебральними порушеннями: ТІА у 19 (8,5%), ішемічній інсульт у 64 (28,6%), геморагічний інсульт у 14 (6,3%), лакунарний інсульт у 15 (6,7%), ДЕП у 65 (29%), перенесений інсульт у 47 (21%) хворих. IV групу склали 128 (17,5%) хворих з гострими та хронічними формами церебрального порушення на фоні контрольованої АГ з САТ≤140 мм рт.ст. та ДАТ ≤90 мм рт.ст. При госпіталізації були виявлені наступні стани : ТІА у 9 (7,0%), ішемічній інсульт у 28 (21,9%), геморагічний інсульт у 6 (4,7%), лакунарний інсульт у 4 (3,1 %), ДЕП у 68 (53,1%), перенесений інсульт у 13 (10,2%).

Таким чином, не зважаючи на ступінь АГ у досліджених хворих АГ ускладнилась церебральними порушеннями, які потребували госпіталізації до неврологічного стаціонару. При АГ III ступеню кількість хворих з ТІА була найменшою 19 (18,1%). Практично рівна кількість хворих з ТІА виявлена при АГ I та II ступеню. Розвиток ішемічного інсульту залежав від тяжкості АГ (при АГ III ступеню він був найвищий і складав 64 (41,2%) хворих проти 38 (24, 5%) та 33 (21,3%) при АГ I та II ступеню). Розвиток геморагічного інсульту мав також цю тенденцію: при АГ III ступеню цей показник склав 14 (45,1%) проти 4 (13%) та 5 (16,1%) при АГ I та II ступеню. Розвиток лакунарного інсульту мав практично рівні співвідношення АГ I та II ступеню - 7 (14%) та 8 (16%) хворих, та зростання цього показника у хворих з АГ III ступеню до 15 (30%) хворих. Найбільш частішою хронічною формою церебрального порушення у хворих з АГ була ДЕП, що виявлялась у 76 (30,6%), у 57 (23%) та у 75 (30,2%) хворих відповідно ступеню АГ.

Висновки

1. Артеріальна гіпертензія на сучасному етапі продовжує залишатися патологією, що призводить до ураження органів-мішенів та розвитком тяжких ускладнень.
2. Огляд останніх європейських рекомендацій з артеріальної гіпертензії свідчить про зростання церебральних порушень на тлі артеріальної гіпертензії, що призводять до інвалідізації та смертності населення в усьому світі.
3. Частота та характер церебральних порушень в даному досліджені спрямовує до контролю артеріальної гіпертензії та виявленню ранніх уражень головного мозку для профілактики тяжких мозкових ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Хворі з артеріальною гіпертензією потребують поглибленого дослідження для виявлення ранніх предикторів розвитку церебральних порушень. В даному досліджені буде складена сучасна стратегія первинної профілактики ураження головного мозку, як органу - мішені артеріальної гіпертензії.

References

1. Sirenko YuM, Rekovets OL, Svishchenko YeP, ta in. Vidkrite klinichne doslidzhennya antihipertenzivnoi efektivnosti henerichnoho preparatu telmisartan (KhIPotel) abo kombinatsiyi iz S-amlodipinom (Semlopin) chi hidrokhlortiazidom u terapiyi patsiyentiv iz m'yakoyu ta pomirnoyu arterialnoyu hipertenziyeyu (rezultati doslidzhennya KhIPSTER-AH). *Zhurnal Arterialna hipertenziya*. 2017; 1 (51): 11-23. [Ukrainian].
2. Nastanova ta klinichniy protokol nadannya medichnoi dopomohi «Arterialna hipertenziya»: *Nakaz MOZ Ukraini № 384 vid 24.05.2012*. K; 2012. 107 s. [Ukrainian].

3. Selyuk MN, Kozachok NN, Selyuk OV. Sovremennoe lechenie narusheniy tserebralnoho krovotoka na fone arterialnoy hipertenzii. *Semeynaya meditsina*. 2014; 3 (53): 46-52. [Russian].
4. Godin O, Tsourio C, Maillard P, Mazoyer B, Dufouil C. Antihypertensive treatment and change in blood pressure are associated with the progression of white matter lesion volumes: the Three-City (3C) - Dijon Magnetic Resonance Imaging Study. *Circulation.* 2011; 123: 266–73. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.961052.
5. Ong KT, Delerme S, Pannier B, Safar ME, Benetos A, Laurent S, Boutouyrie P. Aortic stiffness is reduced beyond blood pressure lowering by short-term and long-term antihypertensive treatment: a meta-analysis of individual data in 294 patients. *Journal of Hypertension*. 2011; 29: 1034–42. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328346a583.
6. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, Bond G, Tang R, Cuspidi C, Parati G, et al. Baseline values but nottreatment-induced changes in carotid intimamediathickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *Circulation*. 2009; 120: 1084–90. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773119.
7. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010; 55: 1314–22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148999.
8. Zanchetti A, Bond MG, Hennigs M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C, Hansson L, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation*. 2002; 106: 2422–7.
9. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999; 340: 14–22. DOI: 10.1056/NEJM199901073400103.
10. Buyck JF, Dufouil C, Mazoyer B, Maillard P, Ducimetière P, Alpérovitch A, Bousser MG, et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke*. 2009; 40: 2327–31. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.548222.
11. Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, Hubbard LD, Mosley TH. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA*. 2002; 288: 67–74.
12. Stewart R, Xue QL, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Change in blood pressure and incident dementia: a 32-year prospective study. *Hypertension*. 2009; 54: 233–40. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.128744.
13. Longstreth WT Jr, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA, Enright PL, et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996; 27: 1274–82.
14. Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancia G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis. *Journal of Hypertension*. 2008; 26: 1282–9. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328306ebe2.
15. Potter JF, Robinson TG, Ford GA, Mistri A, James M, Chernova J, Jagger C. Controlling hypertension and hypotension immediately poststroke (CHHIPS): a randomised, placebocontrolled, double-blind pilot trial. *Lancet Neurology*. 2009; 8: 48–56. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70263-1.
16. Cooper RS. Using public health indicators to measure the success of hypertension control. *Hypertension*. 2007; 49: 773–4. DOI: 10.1161/01.HYP.0000259106.77783.f8.
17. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, Hofman PA, Lodder J, de Leeuw PW. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *Journal of Hypertension*. 2009; 27: 846–53. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283232c96.
18. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus G, Veglia F, Mancia G, Ventura A, et al. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS: a randomized double-blind trial. *Stroke*. 2004; 35: 2807–12. DOI: 10.1161/01.STR.0000147041.00840.59.
19. Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, Ekbom T, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. *Stroke*. 1997; 28: 2557–62.
20. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*. 2003 Jun; 21: 1011–53. DOI: 10.1097/01.hjh.0000059051.65882.32.
21. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013 Jul; 31: 1281–357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
22. Fuentes Patarroyo SX, Anderson C. Blood Pressure Lowering in Acute Phase of Stroke, Latest Evidence and Clinical Implication. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012; 3: 163–71. doi: 10.1177/2040622312450183.
23. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, et al. 2007 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). *Journal of Hypertension*. 2007; 25: 1105–87. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3281fc975a.

24. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002; 125: 765–72.
25. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998; 31: 780–6.
26. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States. *JAMA*. 2003; 289: 2363–69. DOI: 10.1001/jama.289.18.2363.
27. Peters R., Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVETCOG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurology*. 2008; 7: 683–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70143-1.
28. Lehmann MV, Schmieder RE. Remodeling of retinal small arteries in hypertension. *Am J Hypertens*. 2011; 24: 1267–73. https://doi.org/10.1038/ajh.2011.166.
29. Ait-Oufella H, Collin C, Bozec E, Laloux B, Ong KT, Dufouil C, Boutouyrie P, Laurent S. Long-term reduction in aortic stiffness: a 5.3 year follow-up in routine clinical practice. *Journal of Hypertension*. 2010; 28: 2336–40. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32833da2b2.
30. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Desvarieux M, Ebrahim S, et al. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc Dis*. 2004; 18: 346–9. DOI: 10.1159/000081812.
31. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Yoshida D, Doi Y, Hata J, Kanba S, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011; 58: 22–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055.
32. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005: 36: 1218–26. DOI: 10.1161/01.STR.0000166048.35740.a9.
33. PATS Collaborating Group. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. *Chin Med J (Engl).* 1995; 108: 710–7.
34. McGeechan K, Liew G, Macaskill P, Irwig L, Klein R, Klein BEK, Wang J J, et al. Prediction of incident stroke events based on retinal vessel caliber: a systematic review and individual-participant meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2009; 170: 1323–32. doi: 10.1093/aje/kwp306.
35. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001; 358: 1033–41. DOI: 10.1016/S0140-6736(01)06178-5.
36. Dufouil C, Godin O, Chalmers J, Coskun O, MacMahon S, Tzourio-Mazoyer N, Bousser M-G, et al. Severe cerebral white matter hypersensities predict severe cognitive decline in patients with cerebrovascular disease history. *Stroke*. 2009; 40: 2219–21. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540633.
37. Shahin Y, Khan JA, Chetter I. Angiotensin converting enzyme inhibitors effect on arterial stiffness and wave reflections: a meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2012; 221: 18–33. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.12.005.
38. Redon J, Olsen MH, Cooper RS, Zurriaga O, Martinez-Beneito MA, Laurent S, Cifkova R, et al. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure. *Eur Heart J*. 2011; 32: 1424–31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr045.
39. Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1225–37. DOI: 10.1056/NEJMoa0804593.
40. Sandset EC, Bath PM, Boysen G, Jatuzis D, Kõrv J, Lüders S, Murray GD, et al. The angiotensin-receptor blocker candesartan fortreatment of acute stroke (SCAST): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet*. 2011; 377: 741–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60104-9.
41. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhäupl K, et al. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke*. 2003; 34: 1699–703. DOI: 10.1161/01.STR.0000075777.18006.89.
42. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, Persson G, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996; 347: 1141–5.
43. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, Felblinger J, Fay R, Boivin JM, Lecompte T, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009; 40: 1229–36. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532853
44. Karalliedde J, Smith A, De Angelis L, Mirenda V, Kandra A, Botha J, Ferber P, Viberti G. Valsartan improves arterial stiffness in type 2 diabetes independently of blood pressure lowering. *Hypertension*. 2008; 51: 1617–23. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.111674.
45. Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology*. 2007; 6: 611–9. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70170-9.

УДК 616.12-008.331.1:616.831-07

ОРГАНЫ–МИШЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ФОКУСЕ ПОРАЖЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Пузик С. Г.

Резюме. Для снижения заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний проведено исследование больных с артериальной гипертензией, которая приводит к многим поражениям органов-мишеней. Проведен обзор современных европейских рекомендаций по артериальной гипертензии и подробно изучен вопрос поражения головного мозга, как органа-мишени. Проведен анализ архивного материала историй болезни пациентов с артериальной гипертензией, которая осложнилась церебральными нарушениями, нуждающимися в госпитализации в неврологическое отделение городской больницы. Доказано, что артериальная гипертензия сегодня требует особого контроля в связи с поражением головного мозга, как органа-мишени артериальной гипертензии: ишемической инсульт перенесли 21,2% больных, геморрагический инсульт 4,2%, лакунарной инсульт 6,8%, транзиторную ишемическую атаку 14,3%. Проявления дисциркуляторной энцефалопатии имели 33,9% и перенесеные инсульты в анамнезе 19,5%. Исследовали характер и частоту церебральных нарушений в сопоставлении со степенью артериальной гипертензии. Учитывая основные положения европейских рекомендаций по АГ 2013 года, выделены определенные мероприятия, которые необходимо проводить у каждого больного с артериальной гипертензией для первичной и вторичной профилактики церебральных нарушений.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, органы мишени, осложнения, головной мозг, профилактика, лечение, рекомендации.

UDC 616.12-008.331.1:616.831-07

Organs as a Target of Arterial Hypertension from the Perspective of Cerebral Lesions

Puzik S. G.

Abstract. Cardiovascular diseases are the main causes of death all over the world. One of the most common pathologies of cardiovascular disease is arterial hypertension. The necessity to control arterial hypertension is caused by the fact that this is the most significant risk factor for cerebral disorders, cardiovascular and kidney damage, loss of vision, development of cardiovascular disease and mortality. It is important that arterial hypertension can be controlled. Moreover, modern European guidelines for the diagnosis and treatment of arterial hypertension provide the main measures to prevent the complications of this pathology. Recent European recommendations for arterial hypertension in 2013 are important and one of the most required documents for the current doctors. These recommendations make possible the solution of the most acute problems of modern medicine, namely, the detection of asymptomatic lesion of target organs of arterial hypertension. The purpose of this article is to examine cerebral disorders, caused by arterial hypertension nowadays. Attention is paid to the issue of how this problem is covered in modern recommendations, and which diagnostic methods and therapeutic measures should be taken to prevent the development of brain lesions on the early stages. During the study the previous patients' case reports concerning arterial hypertension complicated by cerebral disorders were examined. Due to the development of brain lesions on the background of arterial hypertension patients were directed to a specialized neurological department of city hospital. Acute cerebral abnormalities were manifested by various types of stroke (ischemic, hemorrhagic, lacunar) and transient ischemic attack. Chronic cerebral abnormalities were mainly represented by dyscirculatory encephalopathy on various health states after transient stroke. It was found out that 21.2% of patients suffered from ischemic stroke, 4.2% of patients had a hemorrhagic stroke, 6.8% of patients had lacunar stroke, and 14.3% of patients had transient ischemic attack. The majority of the patients were those with dyscirculatory encephalopathy accounted for 33.9%. Patients with stroke in their case reports (ischemic, hemorrhagic, lacunar) accounted for 19.5%. In order to detect the nature and frequency of cerebral disorders, the patients' cases were distributed depending on the degree of arterial hypertension. The first group accounted for 25.5% of patients with arterial hypertension type I. Transient ischemic attack was carried out in 18.2% of patients, ischemic stroke 20.3%, hemorrhagic stroke 2.1%, lacunar stroke 3.7%, dyscirculatory encephalopathy detected in 40.6%, stroke transmitted in 15% of patients. The second group consisted of 26.4% of patients with arterial hypertension type II and cerebral violations were 16.6%; 17,1%; 2.6%; 4.1%; 29.5%; 30.1% (respectively). The third group accounted for 30.6% of patients with arterial hypertension type III with relevant cerebral disorders: 8.5%; 28.6%; 6.3%; 6.7%; 29%; 21%. The fourth group was represented by 17.5% of patients with acute and chronic forms of cerebral disorder on the background of controlled arterial hypertension, which also had relevant cerebral violations: 7.0%; 21.9%; 4.7%; 3.1%; 53.1%; 10.2%.

Thus, our research confirms that arterial hypertension nowadays is really acute problem and it is characterized by severe complications of the brain as a target organ of arterial hypertension. In this regard, it is necessary for every patient with arterial hypertension to carry out certain measures following the European recommendations of 2013 for the primary and secondary prevention of cerebral violations on the background of arterial hypertension.

Keywords: Arterial hypertension, arterial blood pressure, target organs, disease complications, cerebrum, disease prevention, treatment, recommendations.

Стаття надійшла 14.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.128
УДК 616.831-008-07-039.77

Сериков К. В.

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКОГО СТАТУСА У КРИТИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»
serikov@ua.fm

В статье представлены результаты клинического, неврологического и иммуно-биохимического обследования 16-ти критических больных с геморрагическим инсультом. Установлено, что уменьшение уровня нейронспецифической енолазы характеризует эффективность проводимой интенсивной терапии на фоне сохраняющегося неврологического дефицита, при условии остановленного внутримозгового кровотечения.

Ключевые слова: геморрагический инсульт, интенсивная терапия, иммуно-биохимический статус, нейронспецефическая енолаза.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Усовершенствование диагностики и разработка упреждающей энергоресустационной протекции при церебральной дисфункции», шифр ВН.Р. 03.25.09-12.

Введение. В структуре мозгового инсульта геморрагический инсульт (ГИ) представляет собой наиболее разрушительный тип инсульта, приводящий к смерти и тяжелой инвалидизации больных. Частота геморрагического инсульта варьирует от 10 до 20 случаев на 100000 населения, чаще он наблюдается у мужчин, но летальность выше у женщин. Соотношение геморрагических инсультов к ишемическим инсультам в Украине составляет от 1:4 до 1:3, в то время как в развитых странах мира – от 1:7 до 1:4 [1].

Летальность вследствие геморрагического инсульта колеблется от 25 % у лиц, не нуждающихся в искусственной вентиляции легких до 70-80 % у лиц, находящихся на искусственной вентиляции. Смертность в течение 30 дней после геморрагического инсульта составляет от 30 до 55 %, при этом до половины больных умирает в остром периоде, преимущественно в течение первых 48 часов [2].

Тяжесть геморрагического инсульта в значительной степени определяется степенью выраженности и временем сохранения очаговых неврологических симптомов. Для прогноза развития заболевания большое значение имеет определение размеров гематомы в острейшем периоде. Однако выраженность неврологического дефицита не всегда четко соответствует размерам очага. Использование таких визуализированных методик, как магнитно-резонансная томография (МРТ) или компьютерная томография (КТ), в силу ряда причин не всегда доступна значительной части пациентов, перенесших геморрагический инсульт. Вместе с тем потребность в объективной оценке состояния больных необходима для выбора рациональной тактики лечения и своевременной коррекции интенсивной терапии. Одной из методик, позволяющих оперативно оценить степень поражения мозговой ткани, является исследование нейронспецифической енолазы [3].

Нейронспецифическая енолаза (NSE) – внутриклеточный фермент центральной нервной системы, присутствующий в клетках нейроэктодермального происхождения (в нейронах головного мозга и периферической нервной ткани) и единственный известный в настоящее время общий маркер всех дифференцированных нейронов, являющийся одним из основных маркеров повреждения центральной нервной системы.

При заболеваниях, сопряженных с непосредственным вовлечением нервной ткани в патологический процесс, качественное и количественное определения этого белка в сыворотке крови или спинномозговой жидкости дает ценную информацию о степени выраженности повреждения нейронов головного мозга (ГМ) [4].

Концентрация NSE увеличивается при ишемическом и геморрагическом инсультах, причем высокая скорость ее возрастания ассоциирована с неблагоприятным прогнозом заболевания [5].

Цель исследования. Изучить динамику изменений уровня NSE, при проведении интенсивной терапии (ИТ), у критических больных с ГИ.

Материалы и методы исследования. Проведено ретроспективное, нерандомизированное ис-

следование 16 критических больных с геморрагическим инсультом (средний возраст 67,5±2,4 лет). Из них мужчин 7 (43,75%) – средний возраст 69,9±2,8 лет; женщин 9 (56,25%) – средний возраст 69,1±2,8 лет.

От каждого пациента или его родственника (при отсутствии продуктивного контакта с больным) получено письменное согласие на проведение исследования, согласно рекомендациям этических комитетов по вопросам биомедицинских исследований, законодательства Украины об охране здоровья и Хельсинкской декларации 2000 г., директивы Европейского общества 86/609 об участии людей в медико-биологических исследованиях.

При проведении интенсивной терапии четверо пациентов умерли до 3-х суток после их госпитализации (3 мужчин и 1 женщина), смертность составила 25,0% от числа всех госпитализированных.

Контрольная группа представлена 12 добровольцами (средний возраст 34,9±3,4 лет), из них мужчин 3 (25,0%) – средний возраст 31,0±4,6 лет; женщин 9 (75,0%) – средний возраст 36,2±4,3 лет.

Диагноз устанавливался в соответствии с существующими критериями клинико-неврологического обследования и компьютерной томографии. Тяжесть геморрагического инсульта, оценивали по шкале инсульта Национальных институтов здоровья Соединенных Штатов Америки (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS).

Уровень NSE определяли методом иммуноферментного анализа при помощи набора реагентов “CanAg NSE EIA” (Швеция).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием методов описательной статистики. Достоверность значений оценивалась по t-критерию Стьюдента при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. Определение иммуно-биохимического статуса, у больных с геморрагическим инсультом, проводили в комплексе интенсивной терапии, которая оказывалась согласно приказу Министерства здравоохранения Украины от 17.04.2014 года № 275 «Унифицированный клинический протокол экстренной, первичной, вторичной (специализированной), третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи и медицинской реабилитации – геморрагический инсульт (внутримозговая гематома, аневризмальное субарахноидальное кровоизлияние)» и состояла из следующего алгоритма [2]:

1. *Контроль витальных функций*

Оценка сознания по шкале ком Глазго (ШКГ), мониторинг артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), частоты дыхательных движений (ЧДД), насыщения кислорода артериальной крови (SaO_2), лабораторных показателей.

2. *Обеспечение адекватного газообмена*

Профилактическая оксигенация при SaO_2 < 95 %.

Показания для искусственной вентиляции легких (ИВЛ):

- нарушение сознания по ШКГ ≤ 8 баллов,
- тяжелые нарушения ритма дыхания (Чейн-Стокса, Биота, гаспинг),
- апноэ,
- брадипноэ < 8 дыханий в минуту,
- тахипноэ > 30 дыханий в минуту,
- гипоксемия (цианоз на фоне напряжения кислорода в артериальной крови < 80 мм рт.ст. или цианоз на фоне SaO_2 < 92 %),
- гиперкапния (напряжение углекислого газа в артериальной крови > 45 мм рт.ст.).

Проведение ИВЛ в протективном режиме:

- дыхательный объем 6-7 мл×кг$^{-1}$,
- положительное давление в конце выдоха ≤ 5 см вод.ст. (с целью предотвращения повышения внутричерепного давления).

Мониторинг показателей респираторной функции легких у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких:

- контроль напряжения кислорода в артериальной крови (PaO_2) и напряжения углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$),
- назначение рентгенографии легких не реже 1-го раза в течение 3-х суток в первую неделю заболевания, далее по показаниям,
- капнография (концентрация углекислого газа 35-45 мм рт.ст.).

Трахеостомия в случае, если не прогнозируется перевод пациента на спонтанное дыхание, в течение ближайших 3-4 дней.

3. Диагностические мероприятия

- анамнез заболевания,
- нейровизуализация головного мозга,
- визуализация сосудистой системы шеи и головного мозга,
- динамическая оценка тяжести ГИ по шкале NIHSS (**табл. 1**),
- определение в динамике NSE (**табл. 2**),
- контроль лабораторных показателей.

Как видно из **табл. 1**, тяжесть геморрагического инсульта, оцениваемая по шкале NIHSS, соответствовала тяжелому мозговому инсульту на всех этапах исследования:

- сутки 1 – 15,7±1,1 баллов
- сутки 2 – 15,6±1,2 баллов
- сутки 3 – 16,4±0,5 баллов.

При этом, на 3-тьи сутки пребывания больных в стационаре, отмечалось усугубление тяжести неврологического дефицита, что объяснялось окончательным формированием очага и стабилизацией

Таблица 1 – Шкала тяжести инсульта National Institutes of Health Stroke Scale

Признак	Балы
1. Сознание: 1a. Уровень сознания	0 – Ясное сознание 1 – Заторможенность 2 – Сопор 3 – Кома
1. Сознание: 1b. Ответы на вопросы	0 – Правильные ответы на 2 вопроса 1 – Правильный ответ на 1 вопрос 2 – Неправильные ответы
1. Сознание: 1c. Выполнение команд	0 – Выполняет 2 команды правильно 1 – Выполняет 1 команду правильно 2 – Не выполняет команды
2. Движения глазных яблок	0 – Норма 1 – Частичный паралич взгляда 2 – Полный паралич взгляда
3. Поля зрения	0 – Норма 1 – Частичная гемианопсия 2 – Полная гемианопсия 3 – Билатеральная гемианопсия
4. Паралич лицевой мускулатуры	0 – Нет 1 – Легкий 2 – Умеренно выраженный 3 – Полный
5. Движения в верхней конечности (правой или левой) на стороне поражения	0 – В полном объеме 1 – Легкий парез 2 – Умеренный парез 3 – Выраженный парез 4 – Плегия
6. Движения в нижней конечности (правой или левой) на стороне поражения	0 – В полном объеме 1 – Легкий парез 2 – Умеренный парез 3 – Выражений парез 4 – Плегия
7. Атаксия в конечностях	0 – Нет 1 – Есть в одной конечности 2 –Есть в двух конечностях
8. Чувствительность	0 – Норма 1 – Гипостезия 2 – Анестезия
9. Синдром “отрицания”	0 – Нет 1 – Частичный 2 – Полный
10. Дизартрия	0 – Нет 1 – Легкая или умеренная 2 – Выраженная
11. Афазия	0 – Нет 1 – Легка или умеренная 2 – Выраженная 3 – Мутизм
Интерпретация:	1-5 баллов – Легкий ГИ 6-13 баллов – Средне-тяжелый ГИ 14-20 баллов – Тяжелый ГИ 21-34 баллов – Очень тяжелый ГИ

дислокации головного мозга, при проведении интенсивной терапии.

Как видно из **табл. 2**, концентрация NSE, на всех этапах исследования была ниже значений нормы, однако превышала уровень значений контрольной группы практически в 2 раза.

Это объясняется тем, что в группе больных с геморрагическим инсультом, не отмечалось дальнейшего развития дислокационного синдрома с последующей церебральной ишемией, что не требовало нейрохирургической коррекции.

Однако, благодаря проведению интенсивной терапии, имело место уменьшение концентрации NSE, что указывает на нивелирование дислокации головного мозга и стабилизации очага гематомы.

4. Инфузионная терапия

Проведение инфузионной терапии целесообразно при значениях центрального венозного давления < 6,0 см вод.ст.

5. Коррекция нарушений гемодинамики

5.1. Коррекция гипертензии

Коррекция гипертензии производится при систолическом АД > 180 мм рт.ст., среднем АД > 130 мм рт.ст.

- при систолическом АД > 200 мм рт.ст., среднем АД > 150 мм рт.ст, без подозрения на повышение ВЧД – применяется длительная внутривенная (в/в) инфузия гипотензивного средства с мониторингом АД каждые 5 минут,
- при систолическом АД > 180 мм рт.ст. или среднем АД > 130 мм рт.ст в сочетании с подозрением на повышение ВЧД – медленно снижается АД до уровня нижней границы церебрального перфузионного давления,
- при систолическом АД > 180 мм рт.ст. или среднем АД > 130 мм рт.ст без подозрения на повышение ВЧД – применяется в/в инфузия гипотензивного средства с мониторингом АД каждые 15 минут.

Дозировка антигипертензивных средств:

- Лабеталол в/в болюсно по 10-20 мг, при необходимости дальнейшее введение по 10 мг в/в через 10-20 минут или инфузионно 2-8 мг×мин$^{-1}$
- Урапидол в/в болюсно 1,25-2,5 мг с последующей инфузией 5-40 мг×ч$^{-1}$
- Эсмолол в/в болюсно 250-500 мг, в дальнейшем 50-100 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$
- Эналаприл в/в болюсно 0,625-1,25 мг в течение 5 минут.

5.2. Коррекция гипотензии

Коррекция гипотензии производится при систолическом АД < 120 мм рт.ст., среднем АД < 70 мм рт.ст.

Дозировка кардио-вазотонических средств:

– Норадреналин в начальной дозе 5 мкг×мин$^{-1}$, при необходимости доза повышается до достижения желаемого эффекта:

Таблица 2 – Особенности иммуно-биохимического статуса, у выживших пациентов, при проведении интенсивной терапии

Показатель, единицы измерения (n = 12)	Данные нормы	Контрольная группа (n = 12)	Сутки госпитализации		
			Сутки 1	Сутки 2	Сутки 3
Нейронспецифическая енолаза, мкг×л$^{-1}$	> 13	4,30± 0,41	8,48± 1,65*	7,80± 1,82*	6,89± 1,51

Примечание: * − p < 0,05 в сравнении с контрольной группой.

– 5-10 мкг×мин$^{-1}$ – преобладающий β-адреностимулирующий эффект
– > 10 мкг×мин$^{-1}$ – преобладающий α-адреностимулирующий эффект.

– Дофамин в начальной дозе 1 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$, при необходимости доза повышается до достижения желаемого эффекта:

– 1-3 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$ – дофаминстимулирующий эффект (улучшение перфузии миокарда, почек, мезентериальных сосудов)
– 4-10 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$ – преобладающий β-адреностимулирующий эффект
– 11-20 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$ – сочетанный α- и β-адреностимулирующий эффект
– >20 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$ – преобладающий α-адреностимулирующий эффект.

– Добутамин в начальной дозе 5 мкг×кг-1×мин-1, при необходимости доза повышается до достижения желаемого эффекта:

– 5-15 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$ – нарастающий β-адреностимулирующий эффект
– >15 мкг×кг$^{-1}$×мин$^{-1}$ – преобладающий β-адреностимулируюий эффект

– Адреналин в начальной дозе 1 мкг×мин$^{-1}$, при необходимости доза повышается до достижения желаемого эффекта:

– 1-4 мкг×мин$^{-1}$ – β-адреностимулируюий эффект
– 5-20 мкг×мин$^{-1}$ – нарастающий α-адреностимулирующий эффект
– >20 мкг×мин$^{-1}$ – преобладающий α-адреностимулирующий эффект.

6. Гемостатическая терапия

6.1 Антифибринолитические препараты

6.1.1.Препараты антифибринолитичесого действия, которые угнетают фибринолиз путем блокады активаторов плазминогена и частичной инактивации плазмина:

– Аминокапроновая кислота – 5 % раствор 100 мл в/в капельно в течение часа × × 2-3 раза в сутки
– Транексамовая кислота (Транексам, Гемаксан) – 10 мл в 200-400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в/в капельно в течение часа × 2-3 раза в сутки.

6.1.2.Препараты антифибринолитического действия, угнетающие фибринолиз путем воздействия на формирование тромбопластина:

– Дицинон – 12,5 % раствор по 4-6 мл × 3-4 раза в сутки, в/м или в/в.

6.1.3.Препараты антифибринолитического действия, которые угнетают фибринолиз путем комплексирования с плазмином:

– Апротинин – 500000 ЕД в 400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в/в капельно в течение часа × 1-2 раза в сутки
– Гордокс – 500000 ЕД в 400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в/в капельно в течение часа × 1-2 раза в сутки
– Контрикал – 50000 ЕД в 400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в/в капельно в течение часа × 1-2 раза в сутки.

6.2 Препараты прокоагулянтного действия

Препараты прокоагулянтного ряда оказывают гемостатический эффект значительно позже чем препараты антифибринолитического действия, практически вне острейшего периода геморрагического инсульта, поэтому их применение сомнительно.

– Викасол (Менадион натрий бисульфит) – 1 % раствор по 2-4 мл × 3-4 раза в сутки, в/м
– Кальция хлорид – 10 % раствор по 10 мл в 200-400 мл 0,9 % раствора натрия хлорида в/в капельно в течение часа × 2-3 раза в сутки.

7. Коррекция гипертермии

Производится при температуре тела > 38 ^{0}C:

– нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты
– парацетамол или метамизол натрия
– антигистаминные препараты короткого действия
– физические методы охлаждения (обвертывание больных холодными простынями, холод на магистральные сосуды, введение холодных растворов в желудочный зонд).

Методы внешнего охлаждения следует применять с осторожностью, поскольку они часто сопровождаются возникновением мышечной дрожи, которая приводит к повышению потребления кислорода нейронами ГМ.

8. Антибактериальная терапия

Осуществляется при выявленном очаге инфекции, при этом замена групп антибиотиков производится каждые 7 суток.

9. Поддержка нормогликемии

9.1 Коррекция гипергликемии

Проводится при значениях глюкозы крови > 10 ммоль×л$^{-1}$.

Коррекция проводится внутривенным введением инсулина короткого действия в дозе 0,1 ЕД × × $кг^{-1}$ × $ч^{-1}$ или 5-10 ЕД×$ч^{-1}$.

Обычно уровень гликемии снижается со скоростью 4,2-5,6 ммоль×$л^{-1}$×$ч^{-1}$. Если в течение 2-4 часов не происходит уменьшения уровня гликемии – доза инсулина повышается в 2-3 раза. При снижении гликемии до 14 ммоль×$л^{-1}$ скорость введения инсулина уменьшается до 1-4 ЕД×$ч^{-1}$.

9.2 Коррекция гипогликемии

Осуществляется при значениях глюкозы крови < 3,0 ммоль × $л^{-1}$.

При подтвержденной гипогликемии коррекция проводится внутривенным введением 40 мл 40 % раствора глюкозы (при невозможности перорального питания пациента) в течение 3-5 минут с последующей капельной инфузией 5 % или 10 % раствора глюкозы.

Если эффект сомнительный и при отсутствии противопоказаний дополнительно применяют 1 мл 0,1 % раствора адреналина, который способствует мобилизации гликогена печенью с последующим повышением уровня сахара в крови.

В последнее время рекомендуют внутримышечное введение 1 мг глюкагона. Гипергликемический эффект препарата обусловлен его гликогенолитическим действием, поэтому он неэффективен при истощении гликогена в печени, например, в случае голодания или печеночной недостаточности [6].

10. Коррекция внутричерепной гипертензии

При подозрении на внутричерепную гипертензию диагностические усилия должны быть направлены на установление причины и уточнения степени выраженности внутричерепной гипертензии.

При отсутствии объемного внутричерепного процесса или гидроцефалии, требующие неотложного нейрохирургического вмешательства, снижение внутричерепной гипертензии проводится медикаментозными методами [2].

10.1 Положение головного конца кровати под углом 30^0

10.2 Применение раствора маннитола

- 15 % раствор маннитола в дозе 1 г×$кг^{-1}$ в течение 15-30 минут или 0,25 г×$кг^{-1}$ каждые 6 часов, но не более чем 180 г×$сутки^{-1}$.

Поскольку уменьшение осмолярности плазмы на 3 % приводит к увеличению внутричерепного давления в среднем на 15 мм рт.ст., то снижение гиперосмолярности необходимо проводить постепенно, со скоростью 1 мосмоль×$ч^{-1}$. Перед началом противоотечной терапии необходимо провести “манитоловий тест”. Если через 1 час после введения 0,25 г×$кг^{-1}$ получен диурез не менее 60 мл мочи, то противоотечная терапия считается безопасной. Маннитол применяется не более 3 суток.

Противопоказанием для применения маннитола является гиперосмолярность плазмы > 320 мосмоль×$л^{-1}$, среднее АД < 90 мм рт.ст., гипергликемия, почечная недостаточность, декомпенсированная сердечная недостаточность, тотальная дегидратация, ожирение 3 степени.

Осмолярность плазмы можно определить по формуле:

$$\textbf{Осмолярность} = 2\times(K^+ + Na^+) + \textbf{Глюкоза} + \textbf{Мочевина},\ \text{ммоль}\times л^{-1},$$

где K^+ – концентрация калия плазмы крови, ммоль × $л^{-1}$; Na^+ – концентрация натрия плазмы крови, ммоль×$л^{-1}$; Глюкоза – концентрация глюкозы в плазме крови, ммоль×$л^{-1}$; Мочевина – концентрация мочевины в плазме крови, ммоль×$л^{-1}$.

11. Противосудорожная терапия

- 0,5 % раствор сибазона по 2-4 мл, в/в – в случае необходимости повторное введение в/м или в/в капельно
- 1 % раствор тиопентала натрия по 10 мл, в/в – в случае необходимости повторное введение в/в капельно

Для потенцирования противосудорожного эффекта, в комплексе интенсивной терапии, возможно применение 25 % магния сульфата по 10 мл, в/в медленно болюсно или капельно в растворе 0,9% натрия хлорида.

12. Нейрохирургическое лечение

12. 1 Показания для перевода пациентов в отделение нейрохирургии:

- субарахноидальное кровоизлияние
- внутримозговые полушарные и мозжечковые инсульт-гематомы, оболочечные гематомы и вентрикулярные кровоизлияния, которые обусловлены патологическими изменениями церебральных сосудов (аневризмы, артерио-венозные мальформации, кавернозные ангиомы, новообразования)
- внутримозговые инсульт-гематомы, включая вентрикулярные кровоизлияния, при которых показано нейрохирургическое лечение.

12.2 Противопоказания для перевода пациентов в отделение нейрохирургии:

- нарушение сознания по ШКГ ≤ 5 баллов (кома II степени)
- сопутствующая хроническая соматическая патология с грубыми нарушениями витальных функций
- терминальное состояние больного.

13. Зондовое энтеральное питание

13.1 Показания для проведения зондового энтерального питания:

- длительное (5-7 дней) отсутствие возможности приема пищи
- клинически выраженная недостаточность питания (кахексия)
- анорексия

– катаболические состояния, сопровождающиеся повышением основного обмена и высокими потерями белкового азота с мочой.

13.1 Противопоказания для зондового энтерального питания:

– анурия
– острая кишечная непроходимость
– острый панкреатит (первые 10 суток)
– непереносимость компонентов питательных смесей (аллергия).

Энергетическая потребность организма (ЭПО) определяется [7]:

ЭПО = ОО × ФА × ТФ × ФП, ккал×сутки$^{-1}$,

где ОО – основной обмен = 25 × Возраст (годы), ккал×сутки$^{-1}$ или определенный по формуле Хариса-Бенедикта; ФА – фактор активности: 1,1 – постельный режим; 1,2 – полупостельный режим; 1,3 – ходячий; ТФ – температурный фактор: 1,1 – температура тела 38 ^{0}C; 1,2 – температура тела 39 ^{0}C; 1,3 – температура тела 40 ^{0}C; 1,4 – температура тела 41 ^{0}C; ФП – фактор повреждения: 1,0 – пациент без острой агрессии; 1,1 – после средне-тяжелой операции; 1,2 – после тяжелой операции; 1,3 – инвазивная раневая инфекция; 1,4 – перитонит; 1,5 – нейрохирургическая операция; 1,6 – сепсис (катаболическая фаза).

14. Контроль нарушения коагуляционных свойств крови

– у пациентов с геморрагическим инсультом, которые принимали антикоагулянты и антитромбоцитарные лекарственные препараты и имеют повышенное международное нормализованное отношение, производится их отмена, с последующим введением викасола, концентрата протромбинового комплекса, свежезамороженной плазмы
– лежачим больным с 1-4 суток назначаются низкомолекулярные или нефракционированные гепарины в профилактических дозах, при условии остановки внутримозгового кровотечения, которое подтверждено отсутствием увеличения размеров гематомы по данным КТ / МРТ
– пациентам с высоким риском тромбоэмболии (фибрилляция предсердий у лиц старше 60 лет, сопутствующий сахарный диабет, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность) возобновляется прием антикоагулянтных и антитромбоцитарных препаратов с 7-14 суток при условии остановки внутримозгового кровотечения
– для профилактики венозных тромбозов применяются эластичные чулки в комплексе с перемежающейся пневматической компрессией.

Выводы

1. Интенсивная терапия у больных с ГИ может считаться эффективной, если на фоне сохраняющегося неврологического дефицита по шкале NIHSS, при условии подтвержденного остановленного внутримозгового кровотечения, отмечается уменьшение уровня NSE.
2. Определение уровня NSE является одной из основных методик, позволяющих объективно оценить степень поражения мозговой ткани, у больных с геморрагическим инсультом, в комплексе проведения стандартных диагностических мероприятий.
3. Во время проведения диагностических мероприятий и методов интенсивной терапии, летальность у больных с ГИ составила 25 %.

Перспективы дальнейших исследований. Изучение динамики показателей NSE, на фоне оценки неврологического статуса по шкале NIHSS, позволяет определить эффективность проводимой интенсивной терапии у больных с геморрагическим инсультом, при условии подтвержденного остановленного внутримозгового кровотечения.

References

1. Zozulya AI. Suchasni mozhlyvosti khirurhichnoho likuvannya sudynnoi patolohiyi holovnoho mozku. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv NMAPO imeni PL Shupyka.* 2014; 23 (1): 34-44. [Ukrainian].
2. Unifikovanyi klinichnyi protokol ekstrenoi, pervynno, vtorynnoi (spetsializovanoi), tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy ta medychnoi reabilitatsiyi «Hemorahichnyi insult (vnutrishnomozkova hematoma, anevryzmalnyi subarakhnoidalnyi krovovylyv». Novosty medytsyny y farmatsyi (Nevrolohyya). 2013; 469: 15-50. [Ukrainian].
3. Karyakina HM, Nadezhdina MV, Khinko MA. Neyronspetsificheskaya enolaza kak indikator porazheniya mozhovoy tkani pri ishemicheskikh insultakh. Nevrolohicheskiy vestnik. 2007; XXXIX (1): 41-4. [Russian].
4. Serikova IYu, Vorobeva EN, Shumakher HI, i dr. Immuno-biokhimicheskie izmeneniya u bolnykh s sindromom vehetativnoy distonii v pubertatnom periode. Izvestiya Altayskoho hosudarstvennoho universiteta. 2011; 3/2 (71): 45-8. [Russian].
5. Chernecky C., Berger B. Laboratory Tests and Diagnostic Procedures. – Edition 6. Cynthia Chernecky, Barbara Berger-Saunders, 2012. 1232 p.
6. Shlapak IP, Halushko OA. Tsukrovyi diabet: pohlyad z pozytsiyi likarya-anesteziolohа. Kyiv : Knyha-plyus, 2010. 160 s. [Ukrainian].
7. Usenko LV, Maltseva LA. Teoreticheskie predposylki i prakticheskie osnovy nutritsionnoy podderzhki v klinike kriticheskikh sostoyaniy. Dnepropetrovsk : ART PRESS, 2008. 352 s. [Russian].

УДК 616.831-008-07-039.77

ЗМІНИ ІМУНО-БІОХІМІЧНОГО СТАТУСУ У КРИТИЧНИХ ХВОРИХ З ГЕМОРАГІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ ПІД ЧАС ПРОВЕДЕННЯ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Серіков К. В.

Резюме. У статті представлені результати клінічного, неврологічного і імуно-біохімічного обстеження 16-ти критичних хворих з геморагічним інсультом. Встановлено, що зменшення рівня нейронспецифічної енолази характеризує ефективність інтенсивної терапії, за умови зупиненої внутрішньомозкової кровотечі, у хворих з геморагічним інсультом на тлі неврологічного дефіциту, який зберігається.

Ключові слова: геморагічний інсульт, інтенсивна терапія, імуно-біохімічний статус, нейронспецифічна енолаза.

UDC 616.831-008-07-039.77

The Immun-Biochemical Status Changes of Critical Patients with a Hemorrhagic Disease during Intensive Therapy

Serikov K.

Abstract. In the structure of a cerebral stroke hemorrhagic stroke is the most destructive type of stroke leading to death and severe disability of patients. Mortality due to hemorrhagic stroke varies from 25% in persons who do not need artificial ventilation of lungs to 70-80% in persons who are on artificial ventilation. For the prediction of the disease development it is very important to determine the size of the hematoma in the acute period. However, the severity of the neurological deficit does not always correspond to the size of the outbreak. The use of visualized head techniques, for a variety of reasons, is not always available for patients with hemorrhagic stroke. One of the methods that allow us to assess quickly the extent of damage to the brain tissue is the study of neuron-specific enolase (NSE).

Materials and methods. A retrospective, nonrandomized study of 16 critical patients with hemorrhagic stroke (mean age 67,5 ± 2,4 years) was conducted. 7 male patients (43,75 %) of average age 69,9 ± 2,8 years and 9 female (56,25 %) – the average age is 69,1 ± 2.8 years were examined.

With intensive care four patients died before 3 days after their hospitalization (3 men and 1 woman). The diagnosis was established in accordance with the existing criteria for clinical-neurological examination and computer tomography. The severity of hemorrhagic stroke was assessed according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scale. The level of NSE was determined by an enzyme immunoassay using the CanAg NSE EIA reagent kit (Sweden).

Results. The severity of hemorrhagic stroke, assessed by the severity of the neurological deficit, according to the NIHSS scale, corresponded to severe cerebral stroke at all stages of the study: day 1 – 15,7 ± 1.1 points; day 2 – 15,6 ± 1.2 points; day 3 – 16,4 ± 0.5 points. At the same time, on the third day of patients' stay in the hospital, the severity of the neurological deficit was exacerbated, which was explained by the final formation of the focus and the stabilization of the dislocation of the brain during intensive therapy.

Concentration of NSE, at all stages of the study was below the norm, but exceeded the level of the values of the control group by almost 2 times. This is due to the fact that in the group of patients with hemorrhagic stroke, there was no further development of the dislocation syndrome followed by cerebral ischemia, which did not require neurosurgical correction. However, due to the intensive therapy, there was a decrease in the concentration of NSE, which indicates the leveling of the dislocation of the brain and the stabilization of the hematoma foci.

Conclusions. Intensive therapy (IT) in patients with hemorrhagic stroke (HS) can be considered effective if the NSE level is marked down against the background of the continuing neurological deficiency on the NIHSS scale, under the condition of confirmed stopped intracerebral hemorrhage. Determining the level of NSE is one of the main methods that allow an objective assessment of the extent of brain tissue damage in patients with HS, in a complex of standard diagnostic measures. During the implementation of diagnostic measures and IT, mortality in patients with hemorrhagic stroke was 25%.

Keywords: Hemorrhage stroke, intensive therapy, immune-biochemical status, neuron-specific enolase.

Стаття надійшла 16.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.135
УДК 615.382:612.118

Сулаева О. Н.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОБИРОК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, Киев, Украина

oksana.sulaieva@gmail.com

Целью работы стал анализ соответствия разных вариантов пробирок для получения богатой тромбоцитами плазмы (PRP) критериям безопасности и эффективности. Показано соответствие международным рекомендациям относительно PRP терапии пробирок Endoret BTI, ММ Medic и Ycellbio. Плазма, получаемая в гель-содержащих пробирках (RegenLab, Plasmolifting), по количеству тромбоцитов не отличается достоверно от показателя в цельной крови.

Ключевые слова: PRP-терапия, тромбоциты, плазма, пробирки.

Введение. Во всем мире богатая тромбоцитами плазма **(**PRP) и PRP-терапия прочно вошла в клиническую практику разных сфер медицины [1, 2, 3]. Этот метод занял лидирующие позиции в сфере косметологии и эстетической медицины, позволяя нивелировать возраст-ассоциированные изменения кожи, корректировать изменение геометрии лица, обеспечивая мощное прорегенераторное влияние на разные ткани [1, 3, 4]. В то же время, доказана эффективность применения PRP в сфере стоматологии - для лечения воспалительных и деструктивных заболеваний пародонта, в ортопедии и травматологии – для восстановления структуры и метаболизма суставов, в хирургии – для стимуляции заживления ран разного генеза [5]. Дерматологи, гинекологи, урологи, кардиохирурги и многие другие специалисты успешно применяют PRP терапию в ежедневной практике.

Использование клеточных технологий в клинической практике требует соблюдения определенных требований, принципов и условий, которые гарантирует как минимум два ключевых параметра: безопасность и эффективность лечения [6]. Это выдвигает жесткие требования к медицинским изделиям, используемым для получения PRP. На сегодняшний день на рынке Украины представлен достаточно широкий спектр пробирок от производителей разных стран. Пробирки отличаются между собой по ряду параметров, включая форму, размер/объем, материал, из которого изготовлена пробирка; антикоагулянт; принцип разделения фракций крови при получении PRP [5]. Между тем, есть ряд совершенно объективных критериев, позволяющих ответить на вопрос о качестве пробирок для получения PRP, безопасности их применения и эффективности.

Целью данной **работы** стал анализ соответствия разных вариантов пробирок, предназначенных для получения PRP, критериям безопасности и эффективности.

Материалы и методы исследования. В работе проведен анализ 6 видов медицинских изделий (**табл. 1**), предназначенных для получения PRP, представленных на рынке Украины. Поскольку получаемая в пробирках плазма вводится обратно в организм пациента, в работе не проводили анализ лабораторных пробирок, предназначенных для лабораторных in vitro исследования и не предусмотренных для применения в медицинских целях.

На первом этапе в работе был проведен анализ безопасности пробирок, зависящей от ряда

Таблица 1 – Характеристика производителей пробирок для получения PRP

Номер пробирки	Торговая марка	Страна ТМ	Соответствие производства пробирок ISO13485	Цена
Пробирка 1	RegenLab	Швейцария	ДА	Высокая
Пробирка 2	Plasmolifting	РФ	ДА	Низкая
Пробирка 3	PlasmoMed	Италия	?	Низкая
Пробирка 4	ММ Медик	Украина	ДА	Низкая
Пробирка 5	Endoret BTI	Испания	ДА	Высокая
Пробирка 6	Ycellbio	Южная Корея	ДА	Высокая

параметров, включая качество материала, из которого изготовлены компоненты пробирки и дополнительные вещества, входящие в состав содержимого пробирок, стерильность, герметичность, отсутствие токсических компонентов и пр. Поскольку все эти параметры определяются условиями производства, критерием безопасности пробирок считали соответствии производства пробирок ISO13485 и Директиве 93/42, отражающем релевантность пробирок Европейским требованиям относительно медицинских изделий, а также соответствие пробирок техническому регламенту в отношении медицинских изделий (с обновлениями от 2016 г.).

Для анализа эффективности пробирок оценивали финальную концентрацию тромбоцитов в выделяемой плазме и объем PRP. Для оценки этих параметров использовали кровь 12 добровольцев (6 мужчин и 6 женщин, средний возраст 40±0,8 лет). Забор крови осуществляли утром натощак из локтевой вены. PRP получали согласно инструкции к пробиркам от производителя с использованием центрифуги Labofuge 200 (Германия). Для тестирования каждого вида пробирок использовали кровь как минимум 5 волонтеров. В то же время проводили перекрестную оценку, предусматривающую использование крови одного добровольца для тестирования нескольких 3 разных видов пробирок. Концентрацию тромбоцитов оценивали в цельной крови и в полученной плазме. Оценку количества тромбоцитов проводили с помощью гематологического анализатора Micro-CC 20 (HTI США). Статистическую обработку данных проводили в пакете MedCalc.

Результаты исследования и их обсуждение. Как видно из приведенных в **табл. 1** данных, производство большинства пробирок, вовлеченных в анализ, гарантирует качество медицинских изделий, и безопасность применения пробирок в регенеративной медицине. Исключение представляли пробирки № 3, в отношении которых не были найдены достоверные данные, подтверждающие сертификацию по ISO 13485 и соответствие Директиве 93/42/EEC. При этом пробирки №1 и №5, производимые в странах Евросоюза, а также корейские пробирки (№6) имели высокую цену, превышающую стоимость пробирок № 2, 3, 4 в несколько раз.

Анализ материалов и компонентов пробирок (**табл. 2**) показал, что часть пробирок (№ 1, 2, 3) изготовлены из стекла, материал остальных пробирок – варианты медицинского пластика, качество которого соответствует требованиям безопасности. Стоит отметить, что оптимальным для работы с тромбоцитами считается использование пластика [7]. Это связывают с высокой адгезивной активностью тромбоцитов, и их способностью прилипать к стеклу. Вторым недостатком использования стекла в качестве материала из которого изготовлена пробирка, является риск изменение его цвета в процессе стерилизации с использованием γ-излучения. Таким образом, по характеристикам материала, из которого изготовлены пробирки, оптимальное соответствие международных рекомендациям выявлено для пробирок от BTI, MM Medic и Ycellbio.

В состав большинства пробирок входит антикоагулянт. Исключением была пробирка №6, не содержащая дополнительных компонентов. В случае ее использования предусмотрен дополнительный шаг – забор крови в отдельный шприц, в который предварительно набирают антикоагулянт. В качестве антикоагулянтов для получения PRP преимущественно используют ACD-A (пробирки RegenLab, Endoret BTI, MM Medic), что соответствует рекомендациям международного общества клеточной медицины по применению PRP. В одной из пробирок (№3) в качестве антикоагулянта используется цитрат натрия. А в пробирке № 2 – гепаринат натрия.

Конструкция пробирок, обеспечивающая разделений фракций крови, позволила разделить пробирки на 3 группы: 1) простые пробирки (№ 4, 5); 2) пробирки с разделительным гелем (№ 1, 2, 3); 3) пробирки с физическим принципом разделения фракций крови (№ 6) благодаря особой форме, облегчают отбор плазмы.

Проведенный анализ количества тромбоцитов в плазме, выделенной из крови добровольцев, позволил выявить ряд интересных фактов: 1) оценка количества тромбоцитов в

Таблица 2 – Характеристики материалов и компонентов пробирок

Виды пробирок	Материал, из которого изготовлена пробирка	Наличие геля	Антикоагулянт	Объем плазмы получаемый после фракционирования
Пробирка 1	Стекло	ДА	ACD-A	4 мл
Пробирка 2	Стекло	ДА	Гепарин	4 мл
Пробирка 3	Стекло	ДА	Цитрат натрия	4-5 мл
Пробирка 4	Пластик	НЕТ	ACD-A	2 мл – PRP, 2 мл- PPP
Пробирка 5	Пластик	НЕТ	ACD-A	2 мл – PRP, 2 мл- PPP
Пробирка 6	Пластик	НЕТ	НЕТ	1 мл – PRP, 3 мл- PPP

цельной крови и плазме разными методами дает сопоставимые результаты, однако в большинстве случаев метод проточной цитометрии оказался более чувствительным; 2) результаты использования пробирок разных групп существенно отличались. При получении PRP в простых пробирках (№4, 5) концентрация тромбоцитов увеличивалась в 4-5 раз, статистически значимо отличаясь от показателя в цельной крови ($p<0,001$) и достигала оптимального порога – 10^6 тромбоцитов в 1 мкл. В то же время во всех пробирках, содержащих разделительный гель (№1, 2, 3), независимо от производителя и гарантий качества, получаемая плазма содержала низкое количество тромбоцитов, не имевшее достоверных отличий от показателя в цельной крови или даже ниже, соответствуя характеристикам бедной тромбоцитами плазмы PPP (**рис.**). Максимальной оказалась численность тромбоцитов в плазме, полученной с помощью пробирки № 6 – здесь количество тромбоцитов было в 7-8 раз выше показателя в цельной крови ($p<0,001$) и превышало показатель, получаемый в простых пробирках ($p<0,01$). Но при этом объем получаемой PRP составлял всего 1-1,5 мл.

Обсуждение результатов исследования. Как показали результаты исследования, количество тромбоцитов в плазме, выделяемой с помощью разных пробирок, существенно различается. Отчасти это связано с принципами выделения плазмы в разных типах пробирок. Так, в основу фракционирования крови в простых пробирках положен принцип центрифугирования (пробирки № 4 и 5). Процедура получения PRP с помощью данных пробирок достаточно проста и включает три шага: забор крови в пробирку, центрифугирование, отбор плазмы, богатой тромбоцитами. При этом обеспечивается закрытость системы, с минимальным риском контаминации биоматериала. При центрифугировании происходит разделение фракций крови, в результате эритроциты оседают вниз пробирки, над ними формируется узкое лейкоцитарное кольцо, а выше расположена плазма. Причем нижняя ее фракция (1,5-2 мл) содержит более высокую концентрацию тромбоцитов, а верхний слой по количеству тромбоцитов соответствует PPP. Использование таких пробирок позволяет использовать более низкое ускорение при центрифугировании, что снижает вероятность спонтанной агрегации тромбоцитов. Однако использование таких пробирок требует профессиональных навыков врача.

Пробирки с сепарационным гелем (№ 1, 2, 3), обеспечивающим полное разделение крови на фракции и простоту отбора плазмы. Однако существенными недостатками данных пробирок является ограниченное количество тромбоцитов в получаемой плазме. По сути, полученные данные свидетельствуют о связывании тромбоцитов с тиксотропным гелем, являющимся полимером и обладающим высокой вязкостью. Эти данные во многом созвучны с мнением ведущих практикующих специалистов в области PRP терапии, не рекомендующих использовать пробирки с разделительным гелем, поскольку гель адсорбирует как минимум 20% тромбоцитов [5, 7]. И хотя активированная PPP также обладает стимулирующим влиянием на процесс регенерации, ее действие несопоставимо с эффектами PRP [6, 8]. В интерпретации полученных данных важно также помнить о том, что технология получения PRP в пробирках с гелем предусматривает использование более высокого ускорения. Так, если при использовании простых пробирок (BTI и MM Medic) достаточно ускорения 600 G, то при центрифугировании крови в пробирках Plasmolifting и RegenLab ускорение достигает 900 и 1500 G соответственно. Как известно, механическое воздействие (центрифугирование, или так называемая скорость сдвига в условиях in vivo) является активатором тромбоцитов [9]. При активации происходит не только агрегация тромбоцитов, но и процесс дегрануляции, сопровождающийся

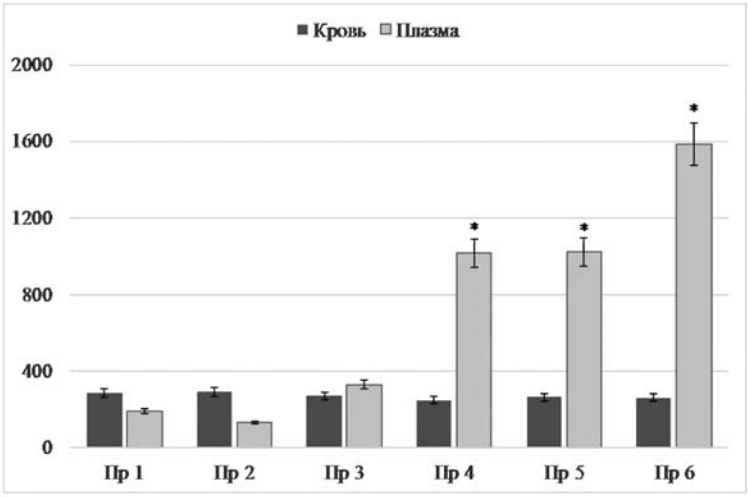


Рис. Количество тромбоцитов в цельной крови и плазме, выделенной с помощью разных видов пробирок

Примечания: По оси абсцисс – виды пробирок (Пр 1 – RegenLab, Пр 2 – Plasmolifting, Пр 3 – PlasmoMed, Пр 4 – MM Medic, Пр 5 – Endoret BTI (без введения активатора), Пр 6 – Ycellbio). По оси ординат – абсолютное количество тромбоцитов ($\times 10^6$ в мкл)

освобождением содержимого гранул тромбоцитов. При ускорении 400 G спонтанная активация тромбоцитов составляет 5% [7]. Избыточное ускорение повышает процент активированных тромбоцитов, что сопровождается их преждевременной активацией. Учитывая короткий период полужизни факторов роста, ранняя дегрануляция может быть причиной ограничения эффективности лечения [6]. То есть по факту, пробирки с разделительным гелем, облегчая процедуру отбора плазмы, лишают ее достаточного количества тромбоцитов и их преждевременной активацией.

Пробирки с физическим принципом разделения фракций крови (№ 6) благодаря особой форме, облегчают отбор плазмы. Кроме того, данная пробирка не содержит вакуум, что также ограничивает вероятность механического повреждения/ активации тромбоцитов на этапе забора крови. Однако этот момент имеет и отрицательную сторону, требуя введения дополнительного шага – забор крови в отдельный шприц с последующим введением крови в пробирку через специальное отверстие в крышке. Это не только усложняет процедуру, но и ведет к «открытости» системы выделения PRP, повышая риск контаминации биоматериала и нивелируя стерильность процесса. Не менее важным фактором для регенеративной медицины является объем получаемой PRP. В пробирках № 6 он составлял всего 1-1,5 мл. Кроме того, нельзя не отметить, что получаемая концентрация тромбоцитов в данных пробирках в 1,5 раза превышала оптимальный для PRP порог, обозначенный как 10^6 тромбоцитов на 1 мкл [8]. Показано, что увеличение количества тромбоцитов в 4-6 раз (до 10^6 в 1 мкл) обеспечивает мощное прорегенераторное действие в сочетании с противовоспалительным эффектом [2, 4]. В PRP с количеством тромбоцитов в 7-10 раз превышающем базальный показатель в крови, зарегистрировано появление провоспалительных эффектов. Кроме того, ряд авторов указывает, что при очень высокой концентрации тромбоцитов возможен также процесс аутоактивации и парадоксальный ингибирующий эффект PRP [9].

Выводы. При выборе пробирок для PRP терапии важно учитывать параметры забора крови, режим центрифугирования и систему отбора плазмы, отдавая предпочтение закрытым системам, снижающим риски контаминации биоматериала и минимизирующим количество манипуляций.

1. По техническим характеристикам (сертификация, материал, компоненты, протокол выделения) максимальное соответствие Европейским рекомендациям относительно PRP терапии выявлено для пробирок от BTI, MM Medic, Ycellbio. Стоимость пробирок не отражалась на характеристиках получаемой плазмы.
2. PRP с адекватным количеством тромбоцитов можно получить с использованием простых пробирок (MM Medic, BTI).
3. Использование пробирок с особой конфигурацией (Ycellbio) облегчало отбор плазмы, но количество тромбоцитов в ней было избыточным. Недостатком этого вида пробирок является также открытость системы и риск контаминации биоматериала.
4. Применение гель-содержащих пробирок (RegenLab, Plasmolifting) не позволяет получить PRP - количество тромбоцитов в плазме, фракционированной с помощью гель-содержащих пробирок, не отличается статистически значимо от показателя в цельной крови.

Перспективы дальнейших исследований. Стандартизация требований и технологии выделения PRP позволит гарантировать эффективность проводимой PRP-терапии.

References

1. Agrawal A. A. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases*. 2017; 5 (5): 159–71. DOI: 10.12998/wjcc.v5.i5.159.
2. Dhurat R, Sukesh MS. Principles and Methods of Preparation of Platelet-Rich Plasma: A Review and Author's Perspective. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014; 7 (4): 189–97. DOI: 10.4103/0974-2077.150734.
3. Kushida S, Kakudo N, Morimoto N, Hara T, Ogawa T, Mitsui T, Kusumoto K. Platelet and growth factor concentrations in activated platelet-rich plasma: a comparison of seven commercial separation systems. *J Artif Organs*. 2014; 17 (2): 186-92. DOI: 10.1007/s10047-014-0761-5.
4. Martinez-Zapata MJ, Martí-Carvajal AJ, Solà I, Expósito JA, Bolíbar I, Rodríguez L, Garcia J, Zaror C. Autologous platelet-rich plasma for treating chronic wounds. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 25 (5): CD006899. DOI: 10.1002/14651858.CD006899.pub3.
5. Perez AGM, Lana SD, Rodrigues AA, Luzo ACM, Belangero WD, Santana MHA. Relevant Aspects of Centrifugation Step in the Preparation of Platelet-Rich Plasma. *ISRN Hematol*. 2014; 2014: 176060. http://dx.doi.org/10.1155/2014/176060.
6. Platelet Rich Plasma (PRP) Guidelines, © International Cellular Medicine Society - 2011. Available from: http://www.cellmedicinesociety.org.
7. Sister D. *PRP: the new frontier in regenerative medicine and aesthetic medicine*. Firence; 2016. 158 p.

8. Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014; 4 (1): 3–9.
9. Jubert JN, Rodríguez L, Reverté-Vinaixa MM, Navarro A. Platelet-Rich Plasma Injections for Advanced Knee Osteoarthritis: A Prospective, Randomized, Double-Blinded Clinical Trial. *Orthop J Sports Med*. 2017; 5 (2): 2325967116689386. DOI: 10.1177/2325967116689386.

УДК 615.382:612.118

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОБІРОК ДЛЯ ОТРИМАННЯ БАГАТОЮ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ

Сулаєва О. М.

Резюме. Метою роботи став аналіз відповідності різних варіантів пробірок для отримання багатої тромбоцитами плазми (PRP) критеріям безпеки та ефективності. Показано відповідність міжнародним рекомендаціям щодо PRP терапії пробірок Endoret BTI, MM Medic і Ycellbio. Плазма, що отримується в пробірках що містять гель (RegenLab, Plasmolifting), за кількістю тромбоцитів не відрізняється вірогідно від показника в цільній крові.

Ключові слова: PRP-терапія, тромбоцити, плазма, пробірки.

UDC 615.382:612.118

Comparative Analysis of the Tubes for Obtaining Platelet Enriched Plasma

Sulaieva O. N.

Abstract. Platelet enriched plasma is considered as one of the best ways to stimulate tissue repair and age associated changes correction. The widespread use of PRP therapy in various fields of medicine requires compliance with the requirements for medical devices which are used to obtain PRP. The purpose of the article is to examine the compliance of different types of PRP-tubes in terms of safety and efficacy criteria. Six types of tubes that are available in Ukrainian market were analyzed: Endoret (BTI), Plasmolifting, RegenLab, MM Medic, PlasmoMed and Ycellbio. According to the construction and protocol of PRP obtaining these tubes were subdivided into 3 groups: 1) simple tubes (BTI and MM Medic) that include only anticoagulant, 2) tubes with separating gel (Plasmolifting and RegenLab) and 3) tubes with a special construction facilitating PRP isolation. The following characteristics were taken into account during the study: the material from which the tubes were made, tube's components, type of anticoagulant, centrifugation protocol, and platelets count in plasma. The highest compliance with the international recommendations for PRP-therapy was shown for Endoret (BTI), MM Medic and Ycellbio tubes. PRP with an optimal count of platelets (1 million per mkl) can be obtained with simple tubes (MM Medic, Endoret BTI). Using tubes with a special configuration (Ycellbio) facilitated the selection of plasma, but number of platelets in PRP was excessive. One more disadvantage of this type of tubes is the systems openness and the risk of contamination of the biomaterial. The plasma obtained with gel-containing tubes (RegenLab, Plasmolifting) does not differ significantly from the whole blood in terms of platelets count blood. In addition, the presence of gel requires the increase of centrifugation acceleration that could lead to spontaneous activation of platelets. Standardization of PRP obtaining characteristics will be useful for further development of regenerative medicine technologies.

Keywords: PRP-therapy, platelets, plasma, test tubes.

Стаття надійшла 16.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СТОМАТОЛОГІЯ

DOI: 10.26693/jmbs02.03.140
УДК 616.716.1/4−089.22-06

Дутко Х. О.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ВІДРОСТКА ТА ПЕРЕДПЛІЧЧЯ У ХВОРИХ З ПЕРЕЛОМАМИ ЩЕЛЕП НА ТЛІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

salamandra_89@ukr.net

У роботі представлені дані про структурно-функціональні зміни кісткової тканини у пацієнтів з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту (група «А») та у хворих з травматичними ураженнями щелеп без супутньої пародонтологічної патології. Встановлено, що у осіб групи «А» МЩКТ верхньої щелепи у ділянках різців та премолярів була у 1,8 рази та ікол − у 1,6 рази менше стосовно даних у досліджуваних групи «В». МЩКТ нижньої щелепи у пацієнтів з переломами щелеп, хворих на ГП, у всіх ділянках виміру, була у 1,7 рази менше стосовно даних у пацієнтів з переломами щелеп без супутніх захворювань тканин пародонта. При цьому, визначали зменшення щільності кісткової тканини передпліччя, за даними денситометричного дослідження, у хворих з переломами щелеп, яке було більш виражено при наявності уражень тканин пародонта.

Ключові слова: переломи щелеп, генералізований пародонтит, мінеральна щільність кісткової тканини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота э фрагментом науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення метаболічного гомеостазу організму при захворюваннях органів ротової порожнини у осіб різного віку та оптимізація їх лікування і профілактики», № державної реєстрації 0116U004146.

Вступ. В останні десятиліття частота виникнення травм, ступінь важкості, питома вага в їх структурі щелепно-лицевої патології неухильно збільшуються у міру зростання техногенності суспільства [1, 6]. Травматичні переломи щелеп, за даними різних авторів, становлять 74−95% від загальної кількості пошкоджень лицевого скелета. Слід зауважити, що постраждалі − це найбільш працездатна група населення віком 18−45 років. Значний термін втрати працездатності, тяжкі функціональні та косметичні наслідки надають великої соціальної значущості вдосконаленню та визначають актуальність пошуку нових методів діагностики та лікування переломів щелеп [1, 3, 5, 7, 12].

Репаративний остеогенез при переломах щелеп є складним, генетично запрограмованим процесом, на перебіг якого впливають різноманітні зовнішні та внутрішні чинники [8, 9, 11]. Важливе місце серед них посідає група факторів, що детермінують остеоіндуктивний потенціал організму та активність процесів резорбції або біосинтезу кісткової тканини на момент травми, а саме вік, стать, наявність метаболічних розладів, імунологічний статус [2, 3, 7, 10].

У доступній нам літературі ми не знайшли даних про взаємозв'язок травматичних уражень щелеп на тлі генералізованого пародонтиту та структурно-функціональних змін кісткової тканини при поєднаній патології.

Мета дослідження. Вивчити структурно-функціональний стан кісткової тканини альвеолярного відростка за допомогою комп'ютерної томографії та мінеральну щільність передпліччя за допомогою методу двофонової денситометрії у пацієнтів з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту.

Матеріали та методи дослідження. Вивчення щільності кісткової тканини (КТ) альвеолярного відростка у пацієнтів груп дослідження проводилось зі згоди пацієнтів, за допомогою спірального комп'ютерного томографа Emotion «Siemens» (Нідерланди) в аксіальній проекції за умов V=130 kV, m As − 80, товщина шару 2 мм, 13−15 зрізів. Щільність кістки оцінювали в одиницях Хаунсфільда (ОдН). Доза променевого навантаження складає 50 мкЗв (0,05 рентген) при річній нормі − 2 рентгена (Наказ МОЗ України № 294 від 04.06.2007 р.). Референтним показникам мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) тіла альвеолярних відростків двох щелеп у 20 клінічно здорових людей віком 20−55 років (контрольна група) рахували дані від 1329,7±37,80 одН до 1092,50 ± 18,80 одН [5]. Отримані значення порівнювали з даними 31 пацієнта з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту I−III ступеня (група «А») та 30 осіб з переломами щелеп, які не мали супутніх захворювань тканин пародонта (група «В»).

Загальну оцінку структурно-функціонального стану кісткової системи (СФСКС) проводили методом двофонової рентгенівської абсорбціометрії на апараті Challenger (DMC, Франція), вивчаючи передпліччя в передньо-задній проекції. Методика базується на принципі порівняння даних про МЩКТ даного пацієнта з побудованою моделлю стану МЩКТ в окремій етнічній популяції, з урахуванням показників статі, віку та ваги.

Програмне забезпечення апарату дозволяє вивести на дисплей та віддрукувати на папері дані у вигляді кольорового графіку та таблиць. На кольоровому графіку: по осі Х − вік пацієнта у роках, по осі У − МЩКТ в г/см^2. Графік розбитий по горизонталі на чотири кольори. Осі відповідають станам КТ: верхня частина − зелений колір − відповідає гіперостозу; синій − МЩКТ відповідає віковій нормі; жовтий − остеопенія; червоний − остеопороз. Променеве навантаження процедури складає 30 мк Зв (0,03 рентген) [5, 6].

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Отримані результати опрацьовані статистично.

Результати дослідження та їх обговорення. Із метою з'ясування глибини структурно-функціональних змін кісткової тканини (КТ) альвеолярних відростків у хворих груп дослідження була проведена кількісна комп'ютерна томографія щелеп у трьох ділянках (**табл. 1**). Аналізуючи отримані дані, відзначено, що у контрольній групі МЩКТ верхньої і нижньої щелеп у ділянках різців та ікол відповідали референтним значенням, p>0,05. У пацієнтів з переломами щелеп без супутніх захворювань тканин пародонта (група «В») МЩКТ у ділянці різців та ікол верхньої щелепи була у 1,08 рази менше стосовно відповідних даних у осіб групи контролю, p<0,05. МЩКТ верхньої щелепи у пацієнтів групи «В» у ділянці премолярів не відрізнялась від даних у контрольній групі, p>0,05. У досліджуваних групи «В» дані МЩКТ нижньої щелепи, в усіх точках виміру, не відрізнялись статистичною значущістю від значень у контрольній групі, p>0,05. У пацієнтів з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту (група «А») МЩКТ верхньої щелепи була у ділянках різців – у 1,9 рази, ікол – у 1,7 рази та

Таблиця 1 – Показники МЩКТ тіла альвеолярних відростків у пацієнтів груп дослідження

Групи дослідження	Ділянки вимірювання							
	Верхня щелепа у ділянці різців	Верхня щелепа у ділянці ікол	Верхня щелепа у ділянці премолярів	Середнє значення	Нижня щелепа у ділянці різців	Нижня щелепа у ділянці ікол	Нижня щелепа у ділянці премолярів	Середнє значення
Контрольна група (n=32)	1067,80 ± ± 18,21	1174,20 ± ± 19,10	998,90 ± ± 18,50	1080,30 ± ± 18,60	1008,50 ± ± 14,20	1132,50 ± ± 11,30	993,20 ± ± 18,20	1044,40 ± ± 14,57
Група «А» (n=45)	553,30 ± ± 14,40*,°	694,60 ± ± 12,30*,°	527,90 ± ± 12,50*,°	591,33 ± ± 13,07*,°	581,50 ± ± 15,20*,°	627,70 ± ± 19,35*,°	593,30 ± ± 13,80*,°	600,83 ± ± 16,12*,°
Група «В» (n=41)	984,50 ± ± 12,50*	1091,60 ± ± 16,30*	972,60 ± ± 15,50	1016,23 ± ± 14,77**	991,12 ± ± 16,20	1085,00 ± ± 15,80	986,20 ± ± 15,10	1020,77 ± ± 15,70

Примітки: *p<0,01; **p<0,05 − достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи; p_1<0,01 − достовірна різниця значень стосовно даних групи «В».

Таблиця 2 – Результати денситометричного дослідження кісткової тканини передпліччя у групах дослідження

Групи дослідження	СФСКС	Т-критерій	МЩКТ (Bmd г/см^2)
Контрольна група (n=20)	–	-0,59±0,02	0,570±0,006
З переломами щелеп на тлі ЗЗТП (група «А») (n=31)	норма	-0,93±0,04*	0,538±0,003*,°
	остеопенія	-2,26±0,08*,°	0,463±0,002*,°
	остеопороз	-2,61±0,09*	0,419±0,02*,°
З переломами щелеп без ЗЗТП (група «В») (n=30)	норма	-0,90±0,03*	0,559±0,002°
	остеопенія	-1,28±0,04*	0,506±0,003*
	остеопороз	-2,53±0,04*	0,487±0,004*

Примітки: *p<0,01 − достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи; °p_1<0,01 − достовірна різниця значень стосовно даних групи «В».

премолярів – у 1,8 рази менше стосовно даних у групі контролю, p<0,01. У хворих групи «А» МЩКТ нижньої щелепи у ділянках різців та премолярів була у 1,7 рази та ікол – у 1,8 рази менше стосовно значень у контролі, p<0,01.

Звертало увагу, що у пацієнтів групи «А» МЩКТ верхньої щелепи у ділянках різців та премолярів була у 1,8 рази та ікол – у 1,6 рази менше стосовно даних у досліджуваних групи «В», p_1<0,01. Мінеральна щільність кісткової тканини нижньої щелепи у пацієнтів з переломами щелеп, хворих на ГП, у всіх ділянках виміру, була у 1,7 рази менше стосовно даних у пацієнтів з переломами щелеп без супутніх захворювань тканин пародонта, p<0,01.

Питання про вплив остеопоротичних змін КТ скелета на виникнення стоматологічних захворювань є предметом дискусії, і неоднозначно трактується різними дослідниками [1, 4, 8]. Тому, для відповіді на вищезазначене питання, відповідно до мети та завдань нашої роботи, була проаналізована МЩКТ передпліччя за допомогою методу двофонової денситометрії у пацієнтів груп дослідження.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у пацієнтів з переломами щелеп на тлі запальних захворювань тканин пародонта (група «А») нормальний СФСКТ передпліччя визначався у 5 пацієнтів (16,12 %), остеопенія та остеопороз – по 13 пацієнтів, відповідно, що становило 41,94 %. У досліджуваних з переломами щелеп без супутніх уражень тканин пародонта (група «В») нормальний СФСКС реєстрували у 9 хворих (30,00 %), остеопенію – у 14 пацієнтів (46,67 %) та остеопороз – у 7 людей (23,33 %). Таким чином, у пацієнтів групи «А» «остеопенія+остеопороз» зустрічались на 13,88 % частіше, ніж у досліджуваних групи «В».

Аналіз даних за Т-критерієм показав, що у пацієнтів групи «А» та групи «В», у середньому, значення цього параметру були у 3,3 рази та у 2,7 рази нижче стосовно даних у групі контролю, p<0,01, відповідно. У пацієнтів групи «А» значення Т-критерію, при нормальному стані КТ, становили -0,93±0,04, p<0,01 та зменшувались до -2,61±0,09, p<0,01 при остеопорозі. У хворих групи «В» максимальні значення Т-критерію об'єктивізували у пацієнтів з нормальним станом КТ (-0,90±0,03), p<0,01, при мінімальних даних цього параметру при остеопорозі (-2,53±0,04), p<0,01. Міжгрупове порівняння по Т-критерію виявило достовірність значень тільки при остеопенії: -2,26±0,08, у групі «А» та -1,28±0,04 у групі „В", p_1<0,01 (**табл. 2**).

Мінеральна щільність кісткової тканини у досліджуваних контрольної групи дорівнювала 0,570±0,006 Bmd г/см^2, що було, у середньому, на 17,02 % та на 9,30 % вище стосовно даних у групах «А» і «В». Звертало увагу, що у пацієнтів з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту, МЩКТ, при нормі та патології, була достовірно нижче стосовно даних у хворих з переломами щелеп без супутніх захворювань тканин пародонта. Так, при нормальному стані КТ, МЩКТ у пацієнтів групи «А» була на 3,90 %, при остеопенії – на 9,28 % та остеопорозі – на 16,23 % нижче стосовно даних у групі «В», p_1<0,01.

Висновки. Отримані дані свідчать, що переломи щелеп на тлі генералізованого пародонтиту характеризуються вираженими змінами мінеральної щільності кісткової тканини та можуть бути наслідком структурно-функціональних змін кісткової системи під впливом різноманітних чинників (спосіб життя, екологічний, статевий, наявність поєднаної патології).

Перспективи подальших досліджень. Вивчити динаміку маркерів кісткового ремоделювання у пацієнтів з переломами щелеп на тлі генералізованого пародонтиту.

References

1. Bernadskiy YuI. *Travmatologiya i vosstanovitelnaya khirurgiya cherepno-chelyustno-litsevoy oblasti*. 3-e izd. M : Meditsinskaya literatura, 2006. 456 s. [Russian].
2. Ershova OB. Sovremennye podkhody k profilaktike osteoporoza. *Kachestvo zhizni. Meditsina*. 2012; 5: 69-75.
3. Klishov FF. *Gistogenez i regeneratsiya tkaney*. Sankt-Peterburg: Meditsina, 2014. 232 s. [Russian].
4. Mukhamedzhanova LR. Biokhimicheskie i rentgenodensitometricheskie pokazateli remodelirovaniya kostnoy tkani v diagnostike generalizovannogo parodontita. Sovremennaya meditsina. *Teoriya i praktika*. 2013; 6: 14−7. [Russian].
5. Pronin VS, Smykova OV. Diagnostika osteoporoza u muzhchin so vtorichnym androgennym defitsitom. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya*. 2016; 3: 6−11. [Russian].
6. Revell PA. *Patologiya kosti*. Per s angl NA Raevskoy. M : Meditsina, 2012. 368 s. [Russian].
7. Rozhinskaya LYa. Sistemnyi osteoporoz. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2016; 13 (2): 37−46. [Russian].
8. Bartl Reiner, Bartl Christoph. Oral Bone Loss due to Periodontitis and Systemic *Osteoporosis. Bone Disorders.* p 413-415. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-29182-6_73.
9. Jeffcoat MK1, Chesnut CH 3rd. Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors*. J Am Dent Assoc.* 1993 Nov; 124 (11): 49-56. PMID: 8227773.
10. Koshy John C, Feldman Evan M, Chike-Obi Chuma J, Bullocks Jamal M. Pearls of Mandibular Trauma Management. *Semin Plast Surg*. 2010 Nov; 24(4): 357–74. PMCID: PMC3324216. doi: 10.1055/s-0030-1269765.
11. Moos KF. Diagnosis of facial bone fractures. *Ann R Coll Surg Engl*. 2002; 84 (6): 429−31.
12. Rowe NL. The history of the treatment of maxillo-facial trauma. *Ann R Coll Surg Engl.* 1971 Nov; 49(5): 329–49. PMCID: PMC2388034.

УДК 616.716.1/4−089.22-06

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ АЛЬВЕОЛЯРНОГО ОТРОСТКА И ПРЕДПЛЕЧЬЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ ЧЕЛЮСТЕЙ НА ФОНЕ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА

Дутко К. О.

Резюме. В работе представлены данные о структурно-функциональных изменениях костной ткани у пациентов с переломами челюстей на фоне генерализованного пародонтита (группа «А») и у больных с травматическими поражениями челюстей без сопутствующей пародонтологической патологии. Установлено, что у особ группы «А» МПКТ верхней челюсти в области резцов и премоляров была в 1,8 раза и клыков − в 1,6 раза меньше относительно данных у исследуемых группы «В». МПКТ нижней челюсти у пациентов с переломами челюстей, больных генерализованным пародонтитом, у всех участках измерения, была в 1,7 раза меньше относительно данных у пациентов с переломами челюстей без сопутствующих заболеваний тканей пародонта. При этом, определяли уменьшение плотности костной ткани предплечья, по данным денситометричного исследования, у больных с переломами челюстей, которое было более выражено при наличии поражений тканей пародонта.

Ключевые слова: переломы челюстей, генерализованный пародонтит, минеральная плотность костной ткани.

UDC 616.716.1/4−089.22-06

The Structural and Functional Changes of the Alveolar Sprout and Forearm Bone Tissue in Patients with Fractures of the Jaws Considering Generalized Periodontitis

Dutko C. O.

Abstract. In recent years the frequency of injuries degree of severity and specific weight in the structure of oral and maxillofacial pathology steadily increased. It should be noted that the victims is the most productive group of the population aged 18-45 years. A prolonged period of disability, severe functional and cosmetic consequences have a great social significance to the improvement and determine the relevance of new methods of diagnosis and treatment search for fractures of the jaws.

According to literature sources little is known today towards the relationship of traumatic lesions of the jaws on the background of generalized periodontitis and structural and functional changes of bone tissue at the combined pathology.

Thus, the *purpose* of the study is to examine the structural and functional state of bone tissue of the alveolar sprout by means of computer tomography and mineral density of the forearm using a method of two-dimensional densitometry in patients with fractures of the jaws considering the generalized periodontitis.

The material and research methods. The study of bone tissue density (BT) of the alveolar sprout in patients of study groups was conducted by means of spiral computer tomograph Emotion of “Siemens” (Netherlands).

The general estimation of the structural and functional state of skeletal system was conducted by the method of x-rayed two-dimensional absorptiometry on the unit of Challenger (DMC, France), studying the forearm in a front -back projection. The methodology is based on the principle of comparison of data on mineral density of bone tissue (MDBT) of patient with the built model of the state of MDBT in certain ethnic population, taking into account the indicators of sex, age and weight. The obtained results were worked out statistically.

Results of the research and their promulgation. During the analysis of obtained data it was found out that in control group MDBT of upper and lower jaws in the areas of cutters and canines answered a reviewer values, $p>0.05$. For patients with fractures of jaws without concomitant diseases of periodontal tissues (group B) MDBT in the area of cutters and canines was in 1.08 times less relatively to the corresponding data in control group, $p<0.05$. MDBT of upper jaw in patients of group B in the area of premolars didn't differ from the data in control group, $p>0.05$. In the examined of group B the data of MDBT of lower jaw, in all points of measurements, didn't differ in statistical significance from the results in control group, p>o.05.

In patients with fractures of the jaws on the background of generalized periodontitis (group A) MDBT of upper jaw was in the areas of cutters – in 1.9 times, canines – in 1.7 times and premolars – in 1.8 times less relatively to the data in control group, $p<0.01$. In patients of group A MDBT of lower jaw was in the areas of cutters and premolars in 1.7 times and canines in 1.8 times less compared to the values of the control, $p<0.01$. It should be noted that in patients of group A MDBT of upper jaw in the areas of incisors and premolars was in 1.8 times and canines in 1.6 times less relatively to the data of the examined of group B, $p_1<0.01$. Mineral density of bone tissue of lower jaw in patients with fractures of the jaws with generalized periodontitis in all measurement areas were in 1.7 times less relatively to the data in patients with fractures of the jaws without concomitant diseases of periodontal tissues, $p<0.01$.

Mineral density of bone tissue of the forearm was analyzed by the method of two-dimensional densitometry in patients of all study groups. As a result of the studies it is established that in patients with fractures of the jaws on the background of inflammatory diseases of periodontal tissues (group A) normal structural and functional state of bone tissue of the forearm was determined in 5 patients (16.12 %), osteopenia and osteoporosis was in 13 patients, respectively, 41.94 %. In the examined patients with fractures of the jaws without concomitant lesions of periodontal tissues (group A) normal structural and functional state of bone tissue was in 9 patients (30.00 %), osteopenia – in 14 patients (46.67 %) and osteoporosis – in 7 patients (23.33 %). Thus, in patients of group A "osteopenia+osteoporosis" was on 13.88 % more than in patients of group B.

Conclusions. The obtained data determines that fractures of the jaws on the background of generalized periodontitis are characterized by pronounced changes of mineral density of bone tissue and can be the consequence of structural and functional changes of bone system under the influence of different factors such as way of life, ecological, sexual, combined pathology and other.

Keywords: fractures of the jaws, generalized periodontitis, mineral density of bone tissue.

Стаття надійшла 21.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.145
УДК 616.311.2-002-053.2

Кривенко Л. С.

ДИНАМІКА БІОМАРКЕРІВ РОТОВОЇ РІДИНИ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГІНГІВІТУ У ДІТЕЙ З АТОПІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Харківський національний медичний університет

milas003@gmail.com

В результаті даного дослідження було вивчено ефективність запропонованої схеми профілактики і лікування хронічного гінгівіту у дітей з атопічним захворюваннями на підставі корекції антиоксидантного дисбалансу і аналізу біомаркерів ротової рідини. Проведене комплексне обстеження показало прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс, який проявлявся у зниженні рівня супероксиддисмутази та підвищення рівня малонового диальдегіду у групах пацієнтів з атопічними захворюваннями. Застосування запропонованої методики профілактики та лікування хронічного гінгівіту дозволило досягти нормалізації маркерів антиоксидантного дисбалансу. Проведене дослідження доводить можливість використовування біомаркерів ротової рідини у якості прогностичних критеріїв для ранньої діагностики захворювань тканин пародонту.

Ключові слова: хронічний гінгівіт, супероксиддисмутаза, малоновий диальдегід, атопічні захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри стоматології дитячого віку, дитячої щелепно-лицевої хірургії та імплантології Харківського національного медичного університету згідно з тематикою: «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», № держ. реєстрації 0116U004975.

Вступ. У випадку різних видів пародонтологічних проблем спостерігається збільшення рівня перекисного окиснення ліпідів та більш високі рівні показників окислювального стресу. За даними науковців у хворих хронічними захворюваннями пародонту спостерігаються зміни концентрації малонового диальдегіду та загального антиоксидантного статусу в сироватці, слині та ясенній рідині [3, 4]. Результати численних досліджень показали, що показники перекисного окиснення ліпідів можуть використовуватися при патології тканин пародонту [5].

Метою даного **дослідження** було вивчити ефективність запропонованої схеми профілактики і лікування хронічного гінгівіту у дітей з атопічним захворюваннями на підставі корекції антиоксидантного дисбалансу і аналізу біомаркерів ротової рідини.

Матеріали та методи дослідження. Проведене дослідження було виконано протягом 2015-2017 рр. Його проведення було схвалено на засіданні біоетичної комісії Харківського національного медичного університету від 4 листопада 2015 (протокол №8). У всіх пацієнтів (їхніх батьків) були взято інформовану згоду. Всього було обстежений 161 пацієнт у віці 12-18 років на базі Обласної дитячої клінічної лікарні №1 м Харкова і Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету.

На базі Обласної дитячої клінічної лікарні №1 було обстежено 126 дітей, яким був поставлений діагноз «бронхіальна астма», «алергічний риніт», «атопічний дерматит» в алергологічному відділенні даної клініки. Даний контингент дітей склав групу дітей з атопічним захворюваннями, яку розбили на дві групи за наявністю клінічних ознак хронічного гінгівіту. Група дітей з атопічний захворюваннями, але без клінічних ознак гінгівіту, склала групу «передхвороби», де була застосована запропонована схема профілактики; в групі дітей з атопічним захворюваннями на хронічний гінгівіт була запропонована оптимізована схема лікування гінгівіту. Таким чином, для вивчення ефективності запропонованої схеми профілактики та лікування хронічного гінгівіту за даними бомаркерів, у дослідженні було представлено 3 групи: група 1 – пацієнти з атопічними захворюваннями та хронічним гінгівітом (76 осіб); група 2 – пацієнти з атопічними захворюваннями без клінічних проявів гінгівіту (50 осіб); група 3 – соматично здорові пацієнти без клінічних проявів гінгівіту (35 осіб).

Комплекс традиційних заходів у всіх групах був ідентичний і включав профілактику загальних захворювань (рекомендації щодо дотримання

здорового способу життя), навчання раціональної гігієни порожнини рота, рекомендації щодо нормалізації кількісного і якісного змісту поживних речовин в раціоні. При повторних профілактичних оглядах через 1, 3 і 6 місяців проводили контроль за якістю виконання індивідуальних гігієнічних заходів пацієнтом, професійні заходи з гігієни порожнини рота, а саме видалення зубних відкладень, своєчасну санацію порожнини рота при необхідності.

Пацієнтам обох груп призначали полівітамінний препарат "Вітрум Антиоксидант» (Vitrum Antioxydant, UNIPHARM, Inc. США) для корекції антиоксидантного дисбалансу протягом 1 місяця.

Крім того, пацієнтам першої і другої групи була призначена фенотип-орієнтована програма індивідуальної гігієна порожнини рота, яка включала застосування ополіскувача з нейтральним pH відразу після застосування інгаляційних медикаментів, що застосовуються при астматичному нападі або призначених для систематичного використання, при вираженій ксеростомии ополіскувач «Dentaid Xeros» (Xeros Dentaid, Іспанія), підбір індивідуальних засобів гігієни.

Зміни в тканинах пародонту оцінювали за допомогою індексу гінгівіту GI (Loe H., Silness J., 1963). Активність супероксиддисмутази визначали методом окиснення кверцетину в модифікації В.А.Костюка [1]. Визначення рівня малонового диальдегіду (МДА) проводили за методом Uchiyma M. & Michara M. У модифікації Волчегорского И.А. и соавт. за тестом с тіобарбітуровой кислотою (ТБК) [2].

Для аналізу отриманих даних застосовані статистичні методи, а саме варіаційні статистичні методи аналізу з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою ліцензійної програми Microsoft Excel 2016.

Результати дослідження та їх обговорення. Відповідно до отриманих даних, у першій групі пацієнтів був діагностований тяжкий ступінь гінгівіту, відповідно до індексу GI – 2.53±0,38 бали. У той же час, у пацієнтів другої та третьої групи були виявлені лише поодинокі прояви хронічного гінгівіту, рівень індексу GI дорівнював 0,27±0,26 балам та 0,23±0,27 балам відповідно (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Показники індексу гінгівіту GI (Loe H., Silness J., 1963) у динаміці (бали)

	Індекс GI (бали)		
	Група 1 (n=76)	Група 2 (n=50)	Група 3 (n=35)
До лікування	2,53±0,38	0,27±0,26	0,23±0,27
Через 1 місяць	0,37±0,29*	0,29±0,31	0,31±0,29
Через 3 місяці	0,31±0,27*	0,26±0,29	0,28±0,27
Через 6 місяців	0,3±0,31*	0,31±0,27	0,31±0,26

Примітка: * - різниця в показниках статистично значима відносно початкового рівня, P < 0.05.

Аналіз показників стану тканин пародонту у динаміці після лікування у першій групі пацієнтів показав нормалізацію показників, яка була статистично значимою у порівнянні з початковим рівнем. Під час усього строку спостереження позитивний результат лікування залишався стабільним, що свідчить про ефективність запропонованої методики.

Оцінювання рівня антиоксидантів, а саме рівня малонового диальдегіду, дозволило зробити висновок про відсутність різниці у показниках першої та другої групи до лікування, в обох групах спостерігався підвищений рівень МДА. У порівнянні з групою контролю, де МДА був на рівні 3.81±0.83, у першій та другій групах спостерігалася достовірна різниця у порівнянні з третьою групою, рівень МДА був на рівні 6.87±0.91 мкм / л та 5.96±0.79 мкм / л відповідно (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Оцінка та порівняння середніх значень ± SD для МДА у групах пацієнтів

Групи пацієнтів	МДА, мкм / л			
	До лікування	1 міс.	3 міс.	6 міс.
Група 1	6.87 ± ± 0.91*	3.28 ± ± 0.65**	3.47 ± ± 0.89**	3.75 ± ± 0.92**
Група 2	5.96 ± ± 0.79*	3.25 ± ± 0.63**	3.84 ± ± 0.77**	3.57 ± ± 0.69**
Група 3	3.81 ± ± 0.83	3.63 ± ± 0.75	3.41 ± ± 0.68	3.77 ± ± 0.89

Примітки: * - статистично значима різниця відносно групи контролю, P < 0.05; ** - статистично значима різниця відносно початкового рівня, P < 0.05.

Аналіз даних показників дозволяє зробити висновок, що у пацієнтів з атопічними захворюваннями підвищений рівень малонового диальдегіду. При цьому підвищення рівню МДА не корелює з наявністю клінічних проявів гінгівіту. Це означає, що МДА може бути застосований як ранній біомаркер розвитку хронічного гінгівіту у дітей з атопічними захворюваннями. Аналіз показників у динаміці демонструє ефективність запропонованої методики профілактики та лікування хронічного гінгівіту.

Аналогічна ситуація спостерігається при аналізі рівнів супероскиддисмутази. На початковому етапі при обстеженні було виявлено статистично значиму різницю між групою контролю та групами дітей з атопічними захворюваннями (**табл. 3**).

Згідно з отриманими даними, рівень СОД у першій групі на початку дослідження дорівнював 3.3±0.41 у.о. / л, після застосування запропонованої методики лікування через 6 місяців підвищився до 5.72±0.44 у.о. / л, що свідчить про нормалізацію даного показника. У другій групі пацієнтів також спостерігали статистично значиму різницю між початковим рівнем СОД та рівнем СОД, зафіксованим через 1, 3 та 6 місяців.

Таблиця 3 – Оцінка та порівняння середніх значень ± SD для СОД у групах пацієнтів

Групи пацієнтів	СОД, у.о. / л			
	До лікування	1 міс.	3 міс.	6 міс.
Група 1	3.3 ± ± 0.41*	5.54 ± ± 0.52**	5.12 ± ± 0.48**	5.72 ± ± 0.44**
Група 2	3.27 ± ± 0.4*	5.24 ± ± 0.46**	4.96 ± ± 0.45**	5.43 ± ± 0.47**
Група 3	5.26 ± ± 0.57	5.02 ± ± 0.41	5.38 ± ± 0.51	5.52 ± ± 0.52

Примітки: * - статистично значима різниця відносно групи контролю, P < 0.05; ** - статистично значима різниця відносно початкового рівня, P < 0.05.

Висновки. Проведене комплексне обстеження показало прооксидантно-антиоксидантний дисбаланс, який проявлявся у зниженні рівня супероксиддисмутази та підвищення рівня малонового диальдегіду у групах пацієнтів з атопічними захворюваннями. Застосування запропонованої методики профілактики та лікування хронічного гінгівіту дозволило досягти нормалізації маркерів антиоксидантного дисбалансу.

Перспективи подальших досліджень. Проведене дослідження дозволить у перспективі використовувати дані біомаркери у якості прогностичних критеріїв для ранньої діагностики захворювань тканин пародонту.

References

1. Kostyuk VA, Potapovich AI, Kovaleva ZhV. Prostoy i chuvstvitelnyiy metod opredeleniya aktivnosti superoksiddismutazyi, osnovannyiy na reaktsii okisleniya kvertsetina. *Voprosyi meditsinskoy himii*. 1990; 2: 88-91. [Russian].
2. *Spektorofotometricheskoe opredelenie produktov perekisnogo okisleniya lipidov*. Meditsinskaya laboratornaya diagnostika (programmyi i algoritmyi). Pod redaktsiey professora AI Karpischenko. SPb: "Intermedika"; 1997. s. 48-52. [Russian].
3. Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, _Canakci V. Increased levels of 8-hydroxydeoxyguanosine and malondialdehyde and its relationship with antioxidant enzymes in saliva of periodontitis patients. *Eur J Dent*. 2009; 3: 100-6. PMCID: PMC2676068.
4. Sculley DV, Langley-Evans SC. Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proc Nutr Soc*. 2002; 1: 137-43. PMID: 12002788.
5. Tsai CC, Chen HS, Chen SL, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Lipid peroxidation: a possible role in the induction and progression of chronic periodontitis. *J Periodontal Res*. 2005; 5: 378-84. PMID: 16105090. DOI: 10.1111/j. 1600-0765.2005.00818.x.

УДК 616.311.2-002-053.2

ДИНАМИКА БИОМАРКЕРОВ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГИНГИВИТА У ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Кривенко Л. С.

Резюме. В результате данного исследования была изучена эффективность предложенной схемы профилактики и лечения хронического гингивита у детей с атопическим заболеваниями на основании коррекции антиоксидантного дисбаланса и анализа биомаркеров ротовой жидкости. Проведенное комплексное обследование показало прооксидантно-антиоксидантный дисбаланс, который проявлялся в снижении уровня супероксиддисмутазы и повышение уровня малонового диальдегида в группах пациентов с атопическими заболеваниями. Применение предложенной методики профилактики и лечения хронического гингивита позволило достичь нормализации маркеров антиоксидантного дисбаланса. Проведенное исследование доказывает возможность использования биомаркеров ротовой жидкости в качестве прогностических критериев для ранней диагностики заболеваний тканей пародонта.

Ключевые слова: хронический гингивит, супероксиддисмутаза, малоновый диальдегид, атопические заболевания.

UDC 616.311.2-002-053.2

Oral Liquid Biomarkers' Dynamics in the Chronic Gingivitis Treatment in Children with Atopic Diseases

Krivenko L. S.

Abstract. The purpose of this study is to examine the efficiency of the proposed scheme of chronic gingivitis prevention and treatment in children with atopic diseases on the basis of correction of antioxidant imbalance and analysis of oral biomarkers. In total 161 patients aged 12-18 years were examined by the Regional Children's Clinical Hospital №1 of Kharkiv and the University Dental Center of Kharkiv National Medical University. Three groups were presented: group 1 – patients with atopic diseases and chronic gingivitis (76 people);

group 2 – patients with atopic diseases without clinical manifestations of gingivitis (50 people); group 3 – somatic healthy patients without clinical manifestations of gingivitis (35 people). According to the received data, the first group of patients was diagnosed with severe degree of gingivitis, according to the GI index – 2.53 ± 0.38 points. At the same time, only the isolated manifestations of chronic gingivitis were detected in patients of the second and third groups, the GI index was 0.27 ± 0.26 and 0.23 ± 0.27, respectively. Assessing the level of antioxidants, such as the level of malondialdehyde, made it possible to sum up that there was no difference in the parameters of the first and second groups before the treatment; an increased level of MDA was observed in both groups. In comparison with the control group, where the MDA was at 3.81 ± 0.83, the first and second groups showed a significant difference compared to the third group, the MDA level was 6.87 ± 0.91 μm / l and 5.96 ± 0.79 μm / l, respectively. Analysis of these data indicates that patients with atopic diseases have an increased level of malondialdehyde. At the same time, the increase of MDA level does not correlate with the presence of clinical manifestations of gingivitis. Therefore, MDA can be used as an early biomarker for the chronic gingivitis development in children with atopic diseases. The analysis of dynamics indicators demonstrates the effectiveness of the proposed method of chronic gingivitis prevention and treatment. At the initial stage, the survey revealed a statistically significant difference between the control group and the groups of children with atopic diseases. According to the data, the level of SOD in the first group at the beginning of the study was 3.3 ± 0.41 U / L, after application of the proposed treatment method in 6 months it increased to 5.72 ± 0.44 U / L, indicating the normalization of this indicator. In the second group of patients, there was also a statistically significant difference between the baseline OS and the level of SOD, recorded after 1, 3 and 6 months. To conclude, the complex examination showed a prooxidant-antioxidant imbalance, which was manifested in reducing superoxide dismutase levels and increasing malondialdehyde levels in the groups of patients with atopic diseases. The application of the proposed method of chronic gingivitis prevention and treatment allows achieving the normalization of antioxidant imbalance markers. The conducted study suggests using biomarkers as prognostic criteria for early diagnosis of periodontal tissue diseases.

Keywords: chronic gingivitis, superoxide dismutase, malonic dialdehyde, atopic diseases.

Стаття надійшла 18.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.149
УДК [616.216.1-002-02: 616.314]- 06-089

Демяник Д. С.[1], Энтина Ю. М.[2], Волошан А. А.[1]

НЕОБХОДИМОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОДОНТОГЕННЫМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИНУСИТОМ НА ФОНЕ ВЗАИМНОГО ОТЯГОЩЕНИЯ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

[1]Харьковский национальный медицинский университет

[2]Комунальний заклад охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня – центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Харьков

alexsurgery1990@gmail.com

Целью работы стало выявление вероятного полиэтиологического фона у пациентов с одонтогенными верхнечелюстными синуситами.

В исследуемую группу вошли 68 пациентов с различными формами одонтогенного гайморита, находившихся на лечении в стоматологическом отделении «ОКБ-ЦЭМП и МК» - клинической базе кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ ХНМУ в 2016 году. Проведенный нами анализ аналитических данных позволил установить наличие аллергических реакций на один аллерген и более (поллиноз) у 44 (65%) профильных пациентов. Чаще к ним относились пищевые продукты, у 14 лиц (21 %) была выявлена и/или подтверждена сенсибилизация медикаментозными средствами (положительные лабораторные аллергологические пробы). У двух пациентов были отмечены аллергические реакции на метеорологические факторы (инсоляция), у 5 (7%) – дерматиты различного генеза.

Проведенные исследования показали, что у значительной части группы лиц с одонтогенными гайморитами (верхнечелюстными синуситами) имелись отягощающие этиологические факторы (аллергические, респираторные). Эти обстоятельства на наш взгляд требуют более пристального и детального подхода не только к обследованию, но и к выбору тактики комплексного устранение одонтогенного заболевания в отдельных случаях может быть впоследствии сопряжено с рядом осложнений не одонтогенного характера.

Комплексный подход к лечению лиц с преимущественно одонтогенными гайморитами на фоне отягчающих этиологических факторов требует участия профильных специалистов с точки зрения первично выявленной сопутствующей патологии, а также профилактики возникновения и развития различных осложнений.

Ключевые слова: анализ этиологических факторов, диагностика, лечение одонтогенного верхнечелюстного синусита.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Данная работа является фрагментом НИР «Характер, структура и лечение основных стоматологических заболеваний», № государственной регистрации 0116U004975.

Введение. В последние годы явно прослеживается тенденция к росту обращаемости населения Харькова и Харьковской области по поводу различных форм одонтогенного гайморита (верхнечелюстного синусита). Частота встречаемости данного заболевания на фоне сопутствующих патологических состояний обусловила практически обоснованный интерес к выявлению и сопоставлению ряда этиологических факторов, среди которых наиболее распространены болезни верхних дыхательных и поллинозы (аллергии).

По данным отечественных литературных источников [1] в Украине каждый год острым ринитом болеет от 10 до 14 млн. лиц, что составляет 24-30 %

общей и приблизительно 75-90 % инфекционной заболеваемости в стране. Международная классификация предусматривает деления инфекционного ринита на острый и хронический, однако в клинической практике пользуются расширенным вариантом [4], согласно которому выделяют три основные группы: острый, хронический, вазомоторный. Последний в свою очередь подразделяется на неаллергический и аллергический.

Вазомоторные аллергические риниты (сезонные, круглогодичные) привлекают к себе все больше внимания специалистов в связи с растущей аллергизацией населения Земного шара.

По данным ВОЗ частота встречаемости различных аллергических проявлений (поллинозов) за последние 10 лет выросла на 20 %, ведущую роль среди которых играет аллергический ринит и его осложнения (до 65%) [2, 9]. В США и Великобритании более 30 % взрослого населения аллергично к чему-либо, а около 66 % случаев приходится на аллергозы дыхательных путей [3, 10]. В Украине только 18 % от общего числа нуждающихся в помощи по поводу сезонного аллергического ринита обращаются за таковой. Причем прогнозируемый рост численности данного контингента может составлять до 50 % на 2015 год. К сожалению, более точные данные в доступной отечественной литературе нами не обнаружены.

Увеличение числа лиц с аллергическими (поллинозами) и респираторными заболеваниями, одним из осложнений которых является гайморит (верхнечелюстной синусит) [4, 5, 8], обусловливает правомерность предположения наличия в той или иной степени взаимосвязи этих этиологических факторов и в случаях одонтогенных гайморитов [6, 7].

Целью данного **исследования** являлось выявление вероятного полиэтиологического фона у пациентов с одонтогенными верхнечелюстными синуситами.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели был проведен анализ историй болезней 68 пациентов с различными формами одонтогенного гайморита, находившихся на лечении в стоматологическом отделении «ОКБ-ЦЭМП и МК» - клинической базе кафедры хирургической стоматологии и ЧЛХ ХНМУ в 2016 году. В работе был использован метод статистического анализа исследований историй болезней больных.

Проведенные исследования полностью соответствуют законодательству Украины и отвечают принципам Хельсинкской декларации прав человека, Конвенции Союза Европы относительно прав человека и биомедицины.

Результаты исследования и их обсуждение. Проведенный анализ аналитических данных позволил установить наличие аллергических реакций на один аллерген и более (поллиноз) у 44 (65%) профильных пациентов. Чаще к ним относились пищевые продукты, у 14 лиц (21 %) была выявлена и/или подтверждена сенсибилизация медикаментозными средствами (положительные лабораторные аллергопробы). У двух пациентов были отмечены аллергические реакции на метеорологические факторы (инсоляция), у 5 (7%) – дерматиты различного генеза.

Более 60% лиц исследуемой группы упоминали о насморке различной периодичности и длительности на стороне поражения либо двухстороннем, но не связывали его возникновения и течения с жалобами на причинный зуб/зубы. Около 20% пациентов связывали появления характерной для гайморита симптоматики с одонтогенной причиной, в большинстве случаев на фоне компрометирующих факторов (перенесенные ОРЗ, ОРВИ, осложнения эндодонтического либо хирургического лечения). 18 пациентов (26%) находились ранее на лечении по поводу ринитов и гайморитов у отоларинголога.

Проведенные исследования показали, что у значительной части группы лиц с одонтогенными гайморитами (верхнечелюстными синуситами) имелись отягощающие этиологические факторы (аллергические, респираторные). Эти обстоятельства, на наш взгляд, требуют более пристального и детального подхода не только к обследованию, но и к выбору тактики комплексного лечения. Устранение одонтогенного заболевания в отдельных случаях может быть впоследствии сопряжено с рядом осложнений неодонтогенного характера.

Поэтому при выявлении полиэтиологической природы верхнечелюстного синусита необходимо объяснить преемственность оказания помощи подобным пациентам как на догоспитальном этапе, так и в период реабилитации с учетом возможных ремиссий и обострений различного генеза.

Необходимость проведения комплексного (совместного) лечения данного контингента смежными специалистами обусловливает целесообразность разработки схем оказания специализированной помощи на фоне полиэтиологических факторов с целью повышения эффективности и профилактики возникновения различного рода осложнений.

Выводы и перспективы дальнейших исследований. Комплексный подход к лечению лиц с преимущественно одонтогенными гайморитами на фоне отягчающих этиологических факторов требует участия профильных специалистов с точки зрения первично выявленной сопутствующей патологии, а также профилактики возникновения и развития различных осложнений.

Разработка и внедрение в практику конкретных схем обследования и лечения пациентов с учетом современных стандартов качества являются приоритетом наших дальнейших исследований, результаты которых будут освещены в последующих публикациях.

References

1. Abyzov RA, Bozhko NV. Profilaktika, diagnostika i lechenie rinita. *Praktikuyuchiy likar*. 2012; 3: 5-9. Available from: www.likar-praktik.kiev.ua [Russian].
2. Shevchenko SM. *Profilaktika i preduprezhdenie vozniknoveniya astmy i allergiy*. M : Meditsina, 2008. 86 s. [Russian].
3. Allergic rhinitis and its impaction on asthma (ARJA). WHO initiative - 2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Nov; 108 (5 Suppl): S147-334. PMID: 11707753.
4. Lopatin AS, Gushchin IS. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu allergicheskogo rinita. *Sonsillium medium*. 2001; Appl: 33-44.
5. Piskunov SZ, Piskunov GZ. *O klassifikatsii rinitov i sinusitov*. M., Ros rinologiya, 1997. s. 41-3. [Russian].
6. Mafee MF, Tran BH, Chapa AR. Imaging of rhinosinusitis and its complications: Plain film, CT, and MRI. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006; 30: 165–86. PMID: 16785588. DOI: 10.1385/CRIAI:30:3:165.
7. Scarfe WC, Farman AG, Sukovic P. Clinical applications of cone-beam computed tomography in dental practice. *J Can Dent Assoc*. 2006; 72: 75–80. PMID: 16480609.
8. Mehra P, Murad H. Maxillary sinus disease of odontogenic origin. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004; 37: 347–64. PMID: 15064067. DOI: 10.1016/S0030-6665(03)00171-3.
9. Rondon C, Campo P, Eguiluz Gracia I, Plaza C, Bogas G, Galindo P, Mayorga C, Torres MJ. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-years follow-up study. *Allergy*. 2017 Aug 22. PMID: 28833265. DOI: 10.1111/all.13272.
10. Shane A, Ves Dimov, Darby Sider, Esteban Gallego. Proptosis and vision loss as grave complications of allergic fungal sinusitis and polyposis. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2017.03.008.

УДК [616.216.1-002-02: 616.314]- 06-089

НЕОБХІДНІСТЬ ПРОВЕДЕННЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ОДОНТОГЕННИМ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИМ СИНУСИТОМ НА ФОНІ ВЗАЄМНОГО ОБТЯЖЕННЯ ЕТИОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ

Демяник Д. С., Ентіна Ю. М., Волошан О. О.

Резюме. Метю роботи було виявлення вірогідного поліетиологічного фону у пацієнтів з одонтогенними верхньощелепними синуситами.

У досліджувану групу увійшли 68 пацієнтів з різними формами одонтогенного гайморит, які перебували на лікуванні в стоматологічному відділенні «ОКЛ- ЦЕМД та МК» - клінічній базі кафедри хірургічної стоматології та ЧЛХ ХНМУ в 2016 році. Проведений аналіз аналітичних даних дозволив встановити наявність алергічних реакцій на один алерген і більш (поліноз) у 44 (65%) профільних пацієнтів. Найчастіше до них відносились харчові продукти, у 14 осіб (21%) була виявлена і/або підтверджена сенсибілізація медикаментозними засобами (позитивні лабораторні алергологічні проби). У двох пацієнтів були відзначені алергічні реакції на метеорологічні чинники (інсоляція), у 5 (7%) - дерматити різного генезу.

Проведені дослідження показали, що у значної частини групи осіб з одонтогенними гайморитом (верхньощелепними синусити) були обтяжливі етіологічні фактори (алергічні, респіраторні). Ці обставини на наш погляд вимагають більш пильного і детального підходу не тільки до обстеження, а й до вибору тактики комплексного усунення одонтогенного захворювання.

Комплексний підхід до лікування осіб з переважно одонтогенними гайморитами на фоні обтяжуючих етіологічних факторів вимагає участі профільних фахівців з точки зору первинно виявленої супутньої патології, а також профілактики виникнення і розвитку різних ускладнень.

Ключові слова: аналіз етіологічних чинників, діагностика, лікування одонтогенного верхньощелепного синуситу.

UDC [616.216.1-002-02: 616.314]- 06-089

Complex Treatment Conducting Necessity for Patients with Odontogenic Maxillary Sinusitis Considering Mutual Burdening of Etiological Factors

Demyanyk Dmitro, Entina Yulya, Voloshan Oleksandr

Abstract. *Objectives.* The purpose of the study is identification of likely polietiology background of patients with odontogenic maxillary sinusitis. According to sources of medical information in Ukraine, 10 to 14 million people suffer from acute rhinitis every year, which is 24-30% of the total and approximately 75-90% of the infectious diseases in the country. The international classification divides infectious rhinitis into acute and chronic, but in clinical practice they use an expanded version, according to which there are 3 main groups: acute, chronic, and vasomotor. Vasomotor allergic rhinitis (seasonal, year-round) attracts more specialists' attention caused by the growing allergization of the world's population.

Methods. 68 patients with various forms of odontogenic maxillary sinusitis were treated at the department of oral and maxillofacial surgery in 2016 in Kharkiv Regional Hospital. The analysis of analytical data which is carried out by us has allowed establishing existence of allergic reactions to one allergen and more (polynous) at 44 (65%) profile patients. More often foodstuff concerned to them, at 14 persons (21%) the sensitization has been revealed and/or confirmed with medicaments' means (positive allergic test). Two patients had allergic reactions to meteorological factors (insolation), at 5 (7%) – dermatitis of various geneses has been noted. More than 60% of the individuals in the study group mentioned the common cold of different periodicity and duration on the side of the lesion or bilateral, but did not associate its occurrence and course with complaints about the causative tooth/teeth. About 20% of the appearance of symptomatology characteristic of maxillary sinusitis with an odontogenic cause, however, in most cases against the background of coping factors (acute respiratory distress syndrome, complications of endodontic or surgical treatment). 18 patients (26%) were previously treated for rhinitis and sinusitis in an ENT.

Results. Current research has shown that a considerable part of persons with odontogenic maxillary sinusitis had burdening etiology factors (allergic, respiratory). In our opinion, these conditions demand more fixed and detailed approach not only to examination, but also to choice a tactic of complex elimination an odontogenic diseases. The need for complex treatment of this contingent by related specialists determines the expediency of developing schemes for the provision of specialized care against the background of poly-factors to improve the effectiveness and prevent the occurrence of various complications. The development and implementation of specific patient screening and treatment regimens, taking into account modern quality standards, is a priority of our further research, the results of which will be covered in subsequent publications.

Conclusions. Complex treatment approach for patients with mainly odontogenic maxillary sinusitis against the background of aggravating the etiology factors demands number of specialists' participation. Moreover, it is necessary from the point of view of initially revealed accompanying pathology, and prevention of various complications emergence and development.

Keywords: analysis of causative factors, diagnostic, odontogenic maxillary sinusitis treatment, complex treatment.

Стаття надійшла 06.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.153
УДК 616. 314 – 001 −002−06 −08

Походенько-Чудакова И. О., Тергам Абдуламир Али

ОБОСНОВАНИЕ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ВЫЯВЛЕНИЮ РОЛИ ТРЕТЬИХ МОЛЯРОВ В РАЗВИТИИ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ТРАВМАТИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ ЧЕЛЮСТЕЙ

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра хирургической стоматологии, Минск, Беларусь

ip-c@yandex.ru

Цель работы – на основании детального анализа источников специальной литературы обосновать целесообразность проведения углубленного исследования по определению роли третьих моляров в развитии инфекционно-воспалительных осложнений при травмах челюстных костей. Проанализирована специальная литература по вопросам: частоты встречаемости патологии третьих моляров, частоты травматических повреждений челюстных костей, частоты травматических повреждений челюстных костей, этиологических факторов развития инфекционно-воспалительных осложнений, когда причиной является третий моляр, известных и новых методов диагностики и лечения указанных патологических процессов. Сделан вывод о том, что на современном этапе отсутствует стройная схема дифференцированного подхода к удалению третьих моляров для обеспечения профилактики развития инфекционно-воспалительных осложнений при травматических повреждениях челюстных костей, базирующаяся на принципах доказательной медицины и результатах комплексного ретроспективного, экспериментального и клинико-лабораторного исследования.

Ключевые слова: третий моляр, инфекционно-воспалительные осложнения, травматические повреждения челюстей.

Введение. Вопрос о целесообразности сохранения в полости рта третьих моляров привлекает внимание исследователей на протяжении весьма длительного периода времени. Во-первых, это связано с тем, что в процессе эволюции и развития человека третьи моляры перестали принимать участие в акте жевания, и не несут явной функциональной нагрузки [21]. Во-вторых, доступ к указанным зубам затруднен как из-за индивидуальных физиологических характеристик челюстно-лицевой области пациентов [20], так и по причине достаточно обширного распространения заболеваний и дисфункций височно-нижнечелюстного сустава [23]. В-третьих, третьи моляры имеют весьма вариабельную анатомию корней, что в значительной мере затрудняет разработку методов эндодонтического лечения и возможность их реализации [1]. В-четвертых, анатомо-топографической локализации указанных зубов, за счет близкого расположения клетчаточных пространств, прилежащих к ретромолярной зоне, способствует развитию и активному распространению инфекционно-воспалительного процесса [3].

Каждый из перечисленных фактор, как и все они в совокупности указывают на необходимость целенаправленного изучения источников специальной литературы для разработки обоснования исследования по определению роли третьих моляров в развитии инфекционно-воспалительных осложнений при травмах челюстных костей и подтверждают его актуальность.

Цель работы – на основании детального анализа источников специальной литературы обосновать целесообразность проведения углубленного исследования по определению роли третьих моляров в развитии инфекционно-воспалительных осложнений при травмах челюстных костей.

Объекты и методы исследования. Проанализирована отечественная и иностранная специальная литература, включающая источники информации за последние 10−15 лет, базовые руководства, учебники, учебные пособия и нормативно-правовые акты по вопросам: частоты встречаемости патологии третьих моляров, частоты травматических повреждений челюстных костей, частоты травматических повреждений челюстных костей, этиологических факторов развития инфекционно-воспалительных осложнений, когда причиной является третий моляр, известных и новых методов диагностики и лечения указанных патологических процессов.

Результаты и обсуждение. В последние десятилетия в специальной литературе отмечено

некоторое число публикаций врачей специалистов - ортодонтов, указывающих на целесообразность сохранения третьих моляров [13], даже при их ретенции и дистопии [24].

В тоже время известно, что третий моляр часто является «причинным» при развитии острого одонтогенного остеомиелита осложненного абсцессом, разлитой флегмоной, в отдельных ситуациях - причиной тяжелых осложнений (одонтогенный медиастинит, сепсис) [4, 5].

На современном этапе нельзя не принимать во внимание то, что научно-технический прогресс, ускоряющийся в своем развитии, неизбежно сопряжен с увеличение числа травм, в связи с чем отмечается значительный рост показателей травматизации челюстно-лицевой области в целом, и челюстных костей в частности [11]. Ситуацию усугубляет увеличивающееся число локальных военных конфликтов, как в мире, так и на Европейском континенте. Известно, что из общего числа раненных значимую долю составляют пораженные в челюстно-лицевую область, в том числе лица с повреждениями челюстных костей [18].

При том, что роли третьего моляра в развитии инфекционно-воспалительных процессов исследователями было уделено достаточно много внимания. В тоже время в специальной литературе имеются единичные публикации [14], содержание весьма противоречивую информацию о частоте патологических процессов в области указанных зубов и частоте развития инфекционно-воспалительных процессов, когда третий моляр является «причинным» зубом вне травматического повреждения челюстей. Отсутствуют данные о частоте развития инфекционно-воспалительных осложнений при травматических повреждениях челюстей, когда в полости рта пострадавших имеются третьи моляры, пораженные патологическим процессом.

В источниках информации специальной литературы присутствуют отдельные данные о результатах экспериментальных исследований влияния пораженных патологическим процессом зубов на иммунологический ответ [17], а также влияния травмы на общий и местный уровень резистентности организма [19]. Однако данные повреждающие факторы ранее не оценивались в комплексе с привлечением исследований ротовой жидкости, как одной из биологических сред организма, как в условиях эксперимента, так и в клинике.

Известно, что ротовая жидкость на современном этапе является одной из перспективных биологических сред для исследования в плане диагностики, прогнозирования и течения заболеваний [16], оценки эффективности лечебно-реабилитационных комплексов и динамического наблюдения за состоянием пациента [10].

В специальной литературе имеется работы, содержащие информацию о динамическом изменении биохимических и иммунологических показателей крови [7], физико-биохимических параметров и иммунологических показателей ротовой жидкости при травматических повреждениях челюстей [8]. При этом отсутствуют данные об общем и местном уровне резистентности организма пациентов с травматическими переломами челюстей с интактными и пораженными патологическим процессом третьими молярами, полученных на основе анализа показателей ротовой жидкости.

Последние десятилетия отмечены большим вниманием всех специалистов-исследователей в области медицины к течению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) при развитии различных патологических процессов [9]. Некоторые из выполненных работ содержит результаты исследования показателей ПОЛ в ротовой жидкости [12]. Отдельные отражают изменения ПОЛ ротовой жидкости при хирургической патологии челюстно-лицевой области, в том числе при одонтогенных воспалительных заболеваниях [25], их осложнениях [2] и в процессе лечения и реабилитации [6, 15]. При этом в источниках специальной информации отсутствуют сообщения с результатами исследования окислительно-восстановительного потенциала ротовой жидкости у пациентов с травматическими переломами челюстей с интактными и пораженными патологическим процессом третьими молярами.

Неоднократно доказанным и неоспоримым является факт, что в развитии воспалительных процессов вообще, так воспалительных осложнений в челюстно-лицевой области [5] одну из ведущих ролей отводится инфекционному (микробному) агенту. Данной проблеме посвящено значительное число статей, монографий и руководств [4, 22]. При этом в указанных работах нет результатов исследования микробиологических характеристик полости рта пациентов с травматическими переломами челюстей с интактными и пораженными патологическим процессом третьими молярами.

Заключение. В доступной специальной литературе на современном этапе отсутствует стройная схема дифференцированного подхода к удалению третьих моляров для обеспечения профилактики развития инфекционно-воспалительных осложнений при травматических повреждениях челюстных костей, базирующаяся на принципах доказательной медицины и результатах комплексного ретроспективного, экспериментального и

клинико-лабораторного исследования. Все изложенное свидетельствуют о необходимости и целесообразности проведения исследования в указанном направлении, подтверждают его актуальность и представляет собой научную теоретическую основу для реализации последнего.

References

1. Aliamovskiy VV, Levenets OA, Levenets AA. Mnozhestvennye anatomicheskie variacii stroenija moljarov verhnej cheljusti [Multiple anatomical variations of structure molars maxilla] *Endodontics Today*. 2014; 4: 22−5. [Russian].
2. Kabanova AA. Svobodnoradikal'noe okislenie pri gnojno-vospalitel'nyh processah cheljustno-licevoj oblasti [Free radical oxidation in purulent-inflammatory processes of maxillofacial area] *Bul of VSMU.* 2013; 12 (1): 107–11. [Russian].
3. Konev SS, Gandyljan KS, Eliseeva EV, Karakov KG, Hristoforando DJu. Klinicheskie varianty formirovanija odontogennyh flegmon [Clinical ariants of formation of odontogenic phlegmons] *Modern Probl of Scien and Educ.* 2015; 6: 166. [Russian].
4. Pohodenko-Chudakova IO, Chudakov OP, Zhavoronok SV, Barmuckaja AZ, Kabanova SA, Kabanova AA, Kazakova YM, Fl'er'janovich MS. *Klinicheskoe rukovodstvo: diagnostika, prognozirovanie i lechenie tjazhelyh oslozhnenij infekcionno-vospalitel'nyh processov cheljustno-licevoj oblasti i shei* [Clinical handbook: diagnosis, prognosis and treatment of severe complications of infectious-inflammatory processes of maxillofacial area and neck]. Minsk: Publishing Center of BSU; 2016. 398 p. [Russian].
5. Coung VV, Avetikov DS, Kravchenko SB. Modern view of the etiology and pathogenesis of odontogenic abscesses and phlegmon maxillofacial region. *Bul of Probl of Biol and Medicine.* 2014; 107 (2): 79−84. [Russian].
6. Pohodenko-Chudakova IO, Kabanova AA. Vlijanie preparata «Meksibel» na biohimicheskie i biofizicheskie parametry rotovoj zhidkosti pacientov s odontogennymi flegmonami cheljustno-licevoj oblasti [The influence of the drug "Mexibell" biochemical and biophysical parameters of oral fluid for patients with odontogenic phlegmons of the maxillofacial region]. *Military medicine.* 2011; 20 (3): 66–9. [Russian].
7. Semenova AN, Dutov AA, Pinelis IS. Vlijanie ortopedicheskogo metoda fiksacii otlomkov na izmenenie biohimicheskih pokazatelej metabolizma kostnoj tkani pri perelome nizhnej cheljusti [Effect of orthopedic fixation of the fracture fragments on the changing biochemical parameters of bone metabolism]. *Far East Med J.* 2013; 3: 71−4. [Russian].
8. Shevela TL, Pohodenko-Chudakova IO. Dinamika biohimicheskih pokazatelej rotovoj zhidkosti v posleoperacionnom periode u pacientov pri vypolnenii otsrochennoj dental'noj implantacii [Dynamics of biochemical indices of oral fluid in the postoperative period in patients when performing the delayed dental implant procedure]. *Med J.* 2011; 35 (1): 113−6. [Russian].
9. Abusarah J, Bentz M, Benabdoune H, Rondon PE, Shi Q, Fernandes JC, Fahmi H, Benderdour M. An overview of the role of lipid peroxidation-derived 4-hydroxynonenal in osteoarthritis. *Inflamm Res.* 2017; 66 (8): 637−51. doi: 10.1007/s00011-017-1044-4.
10. Lacombe J, Brooks C, Hu C, Menashi E, Korn R, Yang F, Zenhausern F. Analysis of saliva gene expression during head and neck cancer radiotherapy: a pilot study. *Radiat Res.* 2017; 188 (1): 75−81. doi: 10.1667/RR14707.1
11. Anyanechi CE, Osunde OD, Saheeb BD. Complications of the use of trans-osseous wire osteosynthesis in the managementof compound, unfavorable and non-comminuted mandibular angle fractures. *Ghana Med J.* 2016; 50 (3): 172−9.
12. Bel'skaya LV, Kosenok VK, Massard G. Endogenous intoxication and saliva lipid peroxidation in patients with lung cancer. *Diagnostics (Basel).* 2016; 16 (6/4): 39. doi: 10.3390/diagnostics6040039.
13. Cassetta M, Altieri F. The influence of mandibular third molar germectomy on the treatment time of impacted mandibular second molars using brass wire: a prospective clinical pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 46 (7): 905−11. doi: 10.1016/j.ijom.2017.03.027.
14. Bello SA, Adeyemo WL, Bamgbose BO, Obi EV, Adeyinka AA. Effect of age, impaction types and operative time on inflammatory tissue reactions following lower third molar surgery. *Head Face Med.* 2011; 28 (7): 8. doi: 10.1186/1746-160X-7-8.
15. Cobo-Vázquez C, Fernández-Tresguerres I, Ortega-Aranegui R, López-Quiles J. Effects of local melatonin application on post-extraction sockets after third molar surgery. A pilot study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014; 19 (6): 628−33.
16. Gardner SL, Geller RJ, Hannigan R, Sun Y, Mangla A. Evaluating oral fluid as a screening tool for lead poisoning. *J Anal Toxicol.* 2016; 40 (9): 744−8. doi: 10.1093/jat/bkw093
17. Bao R, Yang JY, Sun Y, Zhou DH, Yang Y, Li YM, Cao Y, Xiao Y, Li W, Yu J, Zhao BL, Zhong MH, Yan HM. Flagellin-PAc fusion protein inhibits progression of established caries. *J Dent Res.* 2015; 94 (7): 955−60. doi: 10.1177/0022034515582224.
18. Guevar C, Pirgousis P, Steinberg B. Maxillofacial gunshot injuries: a comparison of civilian and military data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016; 74 (4): 795−7. doi: 10.1016/j.joms.2015.11.007.
19. Beck-Broichsitter BE, Dau H, Moest T, Jochens A, Stockmann P, Wiltfang J, Becker ST. Immunohistological expression of human ß-defensin-1 and human ß-defensin-2 in exacerbation of acute and secondary chronic osteomyelitis of the mandible. *J Oral Pathol Med.* 2015; 44 (2): 88−93. doi: 10.1111/jop.12202.

20. Kontaxis KL, Steinbacher DM. Access to the mandibular angle using a sagittal split to address pathologic displacement of a mandibular third molar. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015; 73 (12): 1−5. doi: 10.1016/j.joms.2015.08.016.
21. Levi G, Levin L. Mandibular third molar extractions with proximity to the inferior alveolar nerve canal: what are the alternatives? *Refuat Hapeh Vehashinayim.* 2014; 31 (1): 19−23.
22. Kos M, Junka A, Smutnicka D, Bartoszewicz M, Kurzynowski T, Gluza K. Pamidronate enhances bacterial adhesion to bone hydroxyapatite. Another puzzle in the pathology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg.* 2013; 71 (6): 1010−6. doi: 10.1016/j.joms.2012.12.005.
23. Rajapakse S, Ahmed N, Sidebottom AJ. Current thinking about the management of dysfunction of the temporomandibular joint: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 55 (4): 351−6. doi: 10.1016/j.bjoms.2016.06.027.
24. Salehi P, Danaie SM. Lower third molar eruption following orthodontic treatment. *East Mediterr Health J.* 2008; 14 (6): 1452−8.
25. Tóthová L, Kamodyová N, Červenka T, Celec P. Salivary markers of oxidative stress in oral diseases. *Front Cell Infect Microbiol.* 2015; 20 (5): 73. doi: 10.3389/fcimb.2015.00073.

УДК 616. 314 – 001 −002−06 −08

ОБГРУНТУВАННЯ ПРОВЕДЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ЩОДО ВИЯВЛЕННЯ РОЛІ ТРЕТІХ МОЛЯРІВ У РОЗВИТКУ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ТРАВМАТИЧНИХ УШКОДЖЕННЯХ ЩЕЛЕП

Походенько-Чудакова І. О., Тергам Абдуламір Алі

Резюме. Мета роботи - на підставі детального аналізу джерел спеціальної літератури обґрунтувати доцільність проведення поглибленого дослідження по визначенню ролі третіх молярів у розвитку інфекційно-запальних ускладнень при травмах щелепних кісток. Проаналізована спеціальна література з питань: частоти зустрічаємості патології третіх молярів, частоти травматичних ушкоджень щелепних кісток, частоти травматичних ушкоджень щелепних кісток, етіологічних чинників розвитку інфекційно-запальних ускладнень, коли причиною є третій моляр, відомих і нових методів діагностики і лікування зазначених патологічних процесів. Зроблено висновок про те, що на сучасному етапі відсутня чітка схема диференційованого підходу до видалення третіх молярів для забезпечення профілактики розвитку інфекційно-запальних ускладнень при травматичних ушкодженнях щелепних кісток, що базується на принципах доказової медицини, і результати комплексного ретроспективного, експериментального та клініко-лабораторного дослідження.

UDC 616. 314 – 001 −002−06 −08

Justification of the Identifying Examination of the Third Molars Role in the Development of Infectious-Inflammatory Complications in the Jaws' Traumatic Injuries

Pohodenko-Chudakova I. O., Thergam Abdulameer Ali

Abstract. The aim of the article is to prove the necessity of fundamental studies on the examination of the third molars role in the development of infectious-inflammatory complications in the jaws' traumatic injuries. Current examination is based on detailed analysis of literature sources. Special literature was analyzed towards the following issues: the number of pathology of third molars, the number of traumatic injuries of the jaw bones, the frequency of traumatic injuries of the jaw bones, the etiological factors of infectious-inflammatory complications development when the cause is third molar teeth, the well-known and innovational methods of such pathological processes diagnosis and treatment. It was found out that, based on the principles of evidence-based medicine and the results of a comprehensive retrospective, experimental and clinical laboratory studies, nowadays no coherent scheme of a differentiated approach to the removal of third molars exists for the prevention of infectious-inflammatory complications development in the jaws' traumatic injuries.

Keywords: third molar, infectious-inflammatory complications, jaws' traumatic injuries.

Стаття надійшла 08.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.157
УДК 616:340.114+612.22

Торяник И. И. [1,2]***, Данильченко С. И.*** [3]***, Чернозуб А. А.*** [3]

ПРИМЕНЕНИЕ БАЛЬЗАМИРОВАНИЯ ТРУПОВ В СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ ПО МЕТОДАМ МИНАКОВА, ШОРА-ИОСИФОВА

[1]Харьковский национальний медицинский университет МЗ Украины
[2]ГУ «Институт микробиологии та иммунологии им. И.И. Мечникова НАМН Украины», Харьков
[3]Черноморский национальный университет им. Петра Могилы, Николаев

kamysh_in@ukr.net

Современное состояние базовых медицинских дисциплин, патологоанатомической службы, судебно-медицинской, клинической практики обусловливается необходимостью детального изучения структуры органов и их систем, послуживших причиной смерти (летального исхода) отдельно взятого индивидуума или группы людей в тех или иных жизненных (бытовых, производственных, социальных, естественно-природных) обстоятельствах. Учитывая ритм жизни современного человека, наличие высоких перегрузок как физического, так ментально-эмоциоативного порядка, неустойчивость адаптационного потенциала, многовекторность эндогенных и экзогенных факторов влияния на его психику и соматику, возникает необходимость глубокого и всестороннего изучения сомато- и татнатогенеза человека в изменившихся микроэволюционных условиях его ареала обитания. Существенную помощь в этом способно оказать бальзамирование - несколько забытый в последнее время, но весьма деятельный и надежный способ пролонгированного сохранения биологической информации/ материала. Ресурсы бальзамирования практически безграничны, принципиально неисчерпаемы (вспомним достижения наших немецких коллег в сфере гистологической пластификации), до конца не изучены и, к сожалению, минимизированы в использовании. Однако его роль, как на макро-, так и микроскопическом уровне изучения живой материи, неоспорима. Рассмотренные в представленном исследовании способы бальзамирования трупов, используемых в судебно-медицинской практике, являются на сегодняшний день наиболее доступными и экономически целесообразными. В их рецептуру входят вещества/ препараты с относительно низкой себестоимостью, известными/ хорошо изученными средствами защиты. Производство этих веществ давно и качественно освоено профильными отечественными предприятиями, транспортировка и доставка четко отработаны поставщиками. Собственно способы бальзамирования просты в освоении (ассистировать в них могут специалисты со средним специальным образованием). Они чрезвычайно эффективны в достижении основной цели бальзамирования, их процедурные моменты довольно непродолжительны и просты. Использование процедуры вскрытия трупов, и соответственно методики глубокого фиксирования органов и их систем, обеспечивает специалистам успех в долгосрочной сохранности трупного/биологического материала и, тем самым, его применение в научно-методических целях, в качестве обучающего, в ряде случаев бесценного экспертного материала.

Ключевые слова: бальзамирование, труп, судебно-медицинская, медико-биологическая практика, метод Минакова, метод Шора-Иосифова.

Актуальность проблемы исследования. Современное состояние базовых медицинских дисциплин, патологоанатомической службы, судебно-медицинской, клинической практики обусловливается необходимостью детального изучения структуры органов и их систем, послуживших причиной смерти (летального исхода) отдельно взятого индивидуума или группы людей в тех или иных жизненных (бытовых, производственных, социальных, естественно-природных) обстоятельствах [4, 9]. Учитывая ритм жизни современного человека, наличие высоких перегрузок как физического, так ментально-эмоциоативного порядка, неустойчивость адаптационного потенциала, многовекторность эндогенных и экзогенных факторов влияния на его психику и соматику, возникает необходимость глубокого и всестороннего изучения сомато- и татнатогенеза человека в изменившихся микроэволюционных условиях его ареала обитания [5, 10, 12]. Существенную помощь в этом способно оказать бальзамирование - несколько забытый в последнее время, но весьма деятельный и надежный способ пролонгированного сохранения биологической информации/ материала [2, 3]. Ресурсы бальзамирования практически безграничны, принципиально неисчерпаемы (вспомним достижения наших немецких коллег в

сфере гистологической пластификации), до конца не изучены и, к сожалению, минимизированы в использовании. Однако его роль, как на макро-, так и микроскопическом уровне изучения живой материи неоспорима [3, 11]. Фиксируя микропрепараты в гистологической практике, изготавливая ультрамикроскопические срезы для потребностей электронной микроскопии морфолог/судебный эксперт volens-nolens прибегает к помощи бальзамирования. Известны случаи, когда бальзамирование благодаря продолжительным срокам хранения препаратов помогало детализировать диагноз, спустя годы уточнить либо (даже) установить истинные причины смерти пациентов/потерпевших/репрессированных. Бальзамирование служит искусству (пластическая анатомия, спортивная морфология), являясь искусством само по себе. Благодаря широкому арсеналу средств и вспомогательных методов бальзамирования человечество ознакомилось с анатомией (и даже палеоанатомией) своих предков, перед ним раскрылась таинственная завеса над приемами наших предшественников по отношению к собственной конституциональной специфике (физический труд и его составляющая в режиме обыденной жизни, занятия физкультурой и спортом). Невозможно недооценивать фундаментальное значение бальзамирования в раскрытии механизмов танатогенеза [7, 8]. Со временем изменяется рецептура бальзамирования, направленность (касающаяся не только царства животных, но и растительных организмов) [2]. Своего рода температурная, лучевая фиксация применяется в различных отраслях промышленного производства, в том числе, пищевой), ее дополняют / заменяют новые более эффективные, с точки зрения, пролонгации сохранности тканей/клеток/их органелл вещества (в качестве своеобразных фиксаторов применяют газы: жидкий азот, озон, гелий). Бальзамирование находит широкое применение в социально-политической жизни и истории многих стран (от времен египетских фараонов до эпохи социальных переломов XX века). Однако фундаментальные принципы, его смысл (бальзамирование/фиксирование/сохранение) остается неизменным. В этом, собственно и состоят научно-практическое значение и непреходящая актуальность дальнейших исследований в отрасли бальзамирования.

Цель исследования: изучить пути, перспективы и возможности применения бальзамирования по методам Минакова и Шора-Иосифова как способы долгосрочного хранения трупов (биологического материала) в практике судебно-медицинского исследования.

Постановка вопроса. Судебно-медицинское вскрытие трупов, которое (по сравнению с патолого-анатомическим) имеет ряд своих отличительных особенностей (официальное предложение органов суда и следствия во всех случаях насильственной, внезапной, скоропостижной смерти вне лечебного учреждения, обнаружения трупа человека, причина смерти которого неизвестна, в результате летального исхода в первые сутки пребывания в стационаре при неустановленном диагнозе, сомнительно адекватных врачебных мероприятиях по отношению к умершему) по отдельным обстоятельствам завершается бальзамированием или же его закономерно продолжает. Бальзамирование, которое применяется в практике судебно-медицинской экспертизы/ исследования, обладает своей спецификой, определяемой характером научно-практических запросов [2]. Абсолютная полнота вскрытия (обязательное, детальное вскрытие полостей тела трупа, при указаниях на повреждение позвоночника или заболеваниях спинного мозга, утоплении, травмах, в том числе автодорожных, вскрытие позвоночника). Определенная степень сохранности трупа требуется в случаях его пролонгированного исследования, длительной транспортировки, проведения выездной (не по месту смерти/гибели происшествия) комиссионной экспертизы. Бальзамирование/консервация трупа может носить системный, органный, сугубо структурный характер. Бальзамированию подвергают «дыхательный или пищеварительный гусаки», отдельные органы (сердце, печень, желудок, язык, легкие, головной мозг, матку с придатками или без них), их отдельные фрагменты (участки тонкого либо толстого кишечника, кожных покровов, мышечно-суставных комплексов, распилы черепа, зубочелюстные зоны). Крайне важным и необходимым оказывается консервирование препаратов для учебно-методических целей в медико-биологических, спортивных вузах, медицинских академиях последипломного образования. Фиксированные в соответствии с традиционной рецептурой препараты составляют достойные коллекции анатомических архивов, музеев. Они дают возможность применить на практике ресурсы патологоанатомической, судебно-медицинской ретроспективы, студентам, интернам, магистрам воочию ознакомиться с вариантами аномалий анатомического развития организма, глубже изучить системную и органную патологию, понять специфику судебно-медицинской казуистики, с точки зрения, ее практического приложения [6]. Все это требует тщательной подготовки биологического материала, его избирательного консервирования, трепетного и желательно длительного сохранения. С этой целью прибегают к двум наиболее применяемым методикам (Минакова и Шора-Иосифова).

Метод бальзамирования трупов по Минакову. Был и остается классическим, применяемым в судебно-медицинской практике, а также в патолого-анатомических целях, в общей клинико-анатомической отрасли (нормальная, сравнительная, возрастная, топографическая анатомия, база оперативной хирургии) [1, 2, 3]. Его сущность заключается

в фиксировании трупа смесью спирта и формалина (1:1). Успешность бальзамирования достигается тщательным пропитыванием содержимого полостей консервирующей жидкостью. При этом прибегают к инъецированию трупа через сонную или бедренную артерии (под давлением). Однако лучшим считается введение бальзамов посредством восходящей части грудной или брюшной аорты. Расход фиксирующего раствора в зависимости от калибра сосуда разнится. Если выбор пал на аорту, то объём раствора не может быть меньшим 6 литров. В том случае, если введение осуществляется через сонную артерию, объём инъецируемой жидкости составляет 4-5 литров, через бедренную - от 3 до 4 литров максимально. Для бальзамирования ex cito допускается введение смеси непосредственно в полости (грудную, брюшную). С этой целью избирают наиболее удобные участки межреберных пространств заднелатеральных зон, что минимизирует непосредственное проникновение инъекционной иглы в органы (ее вводят осторожно, не спеша, жидкость выдавливают медленно, порционно) [2]. Процедуру при необходимости повторяют [6]. Для введения бальзамирующих растворов в полость черепа в нем просверливают специальное отверстие. Обычная практика - поиск удобных зон в области condylus occipitalis dexter et sinister, canalis jugularis. Объём жидкости, вводимой в полость черепа до 0,5 литров в 2-3 приема.

Метод бальзамирования трупов по Шору-Иосифову. Применяют для сохранения отпрепарированных трупов [1, 6, 11]. Стандартный алгоритм преследует такую последовательность процедур: инъекция сосудов 5-10 % водного раствора желатина с примесью мела. Если препараты предполагают использовать в качестве демонстрационных для учебных или методических целей, можно применить цветовое инъецирование сосудов (к жидкости, вводимой в артерии, добавляют сурик, в вены - ультрамарин). Затем консервирование трупа продолжают по методу М. Ф. Мельникова-Разведенкова, Кайзерлинга или Шора (в зависимости от срочности) [1]. Последнее позволяет приступить к препарированию сосудов или нервов, после чего труп рекомендуется заключить в прозрачную камеру [3].

Заключение. Рассмотренные в представленном исследовании способы бальзамирования трупов, используемых в судебно-медицинской практике, являются на сегодняшний день наиболее доступными и экономически целесообразными. В их рецептуру входят вещества/препараты с относительно низкой себестоимостью, известными/ хорошо изученными средствами защиты. Производство этих веществ давно и качественно освоено профильными отечественными предприятиями, транспортировка и доставка четко отработаны поставщиками. Собственно способы бальзамирования просты в освоении (ассистировать в них могут специалисты со средним специальным образованием). Они чрезвычайно эффективны в достижении основной цели бальзамирования, их процедурные моменты довольно непродолжительны и просты. Использование процедуры вскрытия трупов и соответственно методики глубокого фиксирования органов и их систем, обеспечивает специалистам успех в долгосрочной сохранности трупного/биологического материала и, тем самым, его применение в научно-методических целях, в качестве обучающего, в ряде случаев бесценного экспертного материала.

References

1. Abrikosov AI. *Tekhnika anatomicheskikh vskrytiy trupov*. 2-e izd, dopolnennoe. M: Meditsina; 1999. 347 s. [Russian].
2. Toryanik II. Balzamuvannya yak sposib vidkritoho zberezhennya trupiv (zastosuvannya metodu za MF Melnikovim-Razvedenkovim. *Materiali zaochnoi naukovo-praktichnoi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Suchasni aspekti morfolohiyi lyudini: uspikhi, problemi, ta perspektivi», prisvyachenoi 150-richchyu z dnya narodzhennya profesora MF Melnikova-Razvedenkova*, 24 hrudnya 2016 roku, Kharkiv; 2016. s. 196-8. [Ukrainian].
3. Vyvodtsev DI. *Balzamirovanie i sposoby sokhraneniya anatomicheskikh preparatov i trupov zhivotnykh*. 4-e izd, dopolnennoe. M: Meditsina; 1992. 277 s. [Russian].
4. *Voenno-polevaya khirurhiya*. Pod red KM Lisitsyna. 4-e izd, stereotip. M: Meditsina; 2000. 437 s.: il. [Russian].
5. Zaporozhchenko AA. Pravovaya tanatolohiya v sisteme obshcheteoreticheskoy yurisprudentsii. *Jurnalul Juridic National*: teorie şi *practică*. 2014; 4: 27–30. [Russian].
6. Prives MH. *Metody konservirovaniya anatomicheskikh preparatov*. 3-e izd, dopolnennoe.- M: Meditsina; 1998. 389 s. [Russian].
7. Olkhovskiy VO, Toryanik II. Antolohiya osnovnikh vidiv smerti ta yikh rol u suchasniy klinichniy meditsini. *Materiali naukovo-praktichnoi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Stratehiyi profilaktiki neinfektsiynikh khvorob ta shlyakhi yikh realizatsiyi: vid postulativ minuloho v maybutnye»*, Kharkiv, 4 listopada 2016 roku. Kharkiv, NAMNU, KhNMU, Kharkivske medichne tovaristvo; 2016. s. 148. [Ukrainian].
8. Olkhovskiy VO, Toryanik II, Churayev VO. Cudovo-medichna tanatolohiya. Pavdannya. Printsipi. Nomolohichna ta nomoprahmatichna praktika suchasnoi tanatolohiyi. rol faktichnoho znannya. *Materiali IV Vseukrainskoi naukovoi konferentsiyi studentiv ta molodikh vchenikh z fiziolohiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Fiziolohiya – meditsini, farmatsiyi ta pedahohitsi: Aktualni problemi ta suchasni dosyahnennya»*, 16 travnya 2017, Kharkiv; 2017. s. 102-4. [Ukrainian].

9. Olkhovskiy VO, Churayev VO, Kalinichenko SV, Toryanik II. Sudovo-medichne znachennya nativnikh preparativ pid chas provedennya slidchikh diy. *International research and practice conference «Innovative technology in medicine: experience of Poland and Ukraine»*. Lublin, Republic of Poland April 28-29, 2017. p. 126-9. [Ukrainian].
10. Starovoytova OE. *Pravovye problemy tanatolohii: istoriko-teoreticheskiy aspekt:* avtoref. dis. … kand yurid nauk: spets. 12.00.01 «Teoriya i istoriya prava i hosudarstva; istoriya pravovykh ucheniy» Abstr. PhDr. (Jur). SPb; 2001. 18 s. [Russian].
11. Yaroslavtsev BM. *Anatomicheskaya tekhnika*. 2-e izd, dopolnennoe. M: Meditsina; 2000. 271 s. [Russian].
12. Tokarczyk R. A. *Biojurisprudencja: podstawy prawa dla XXI wieku*. Lublin: Wydavnictwo Universytetu Marii Curie-Sklodowskiej; 2008. 109 c.

УДК 616:340.114+612.22

ЗАСТОСУВАННЯ БАЛЬЗАМУВАННЯ ТРУПІВ У СУДОВО-МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ ЗА МЕТОДАМИ МІНАКОВА, ШОРА-ЙОСИФОВА

Торянік І. І., Данильченко С. І., Чернозуб А. А.

Резюме. Сучасний стан базових медичних дисциплін, патологоанатомічної служби, судово-медичної, клінічної практики обумовлюється необхідністю детального вивчення структури органів і їх систем, які послужили причиною смерті (летального результату) окремо взятого індивідуума або групи людей в тих чи інших життєвих (побутових, виробничих, соціальних, природних) обставин. З огляду на ритм життя сучасної людини, наявність високих перевантажень як фізичного, так ментально-емоціативного порядку, нестійкість адаптаційного потенціалу, багатовекторність ендогенних і екзогенних факторів впливу на його психіку і соматику, виникає необхідність глибокого і всебічного вивчення сомато-і татнатогенеза людини в змінених мікроеволюційних умовах його ареалу проживання. Істотну допомогу в цьому здатне надати бальзамування - кілька забутий останнім часом, але вельми діяльний і надійний спосіб пролонгованої збереження біологічної інформації/матеріалу. Ресурси бальзамування практично безмежні, принципово невичерпні (згадаємо досягнення наших німецьких колег в сфері гістологічної пластифікації), до кінця не вивчені і, на жаль, мінімізовані в використанні. Однак його роль, як на макро-, так і мікроскопічному рівні вивчення живої матерії, незаперечна. Розглянуті в представленому дослідженні способи бальзамування трупів, які використовуються в судово-медичній практиці, є на сьогоднішній день найбільш доступними і економічно доцільними. В їх рецептуру входять речовини/препарати з відносно низькою собівартістю, відомими/добре вивченими засобами захисту. Виробництво цих речовин давно і якісно освоєно профільними вітчизняними підприємствами, транспортування та постачання чітко відпрацьовані постачальниками. Власне способи бальзамування прості в освоєнні (асистувати в них можуть фахівці з середньою спеціальною освітою). Вони надзвичайно ефективні в досягненні основної мети бальзамування, їх процедурні моменти досить нетривалі і прості. Використання процедури розтину трупів, та відповідно до методики глибокого фіксування органів і їх систем, забезпечує фахівцям успіх в довгостроковій збереження трупного/біологічного матеріалу і, тим самим, його застосування в науково-методичних цілях, в якості навчального, в ряді випадків безцінного експертного матеріалу.

Ключові слова: бальзамування, труп, судово-медична, медико-біологічна практика, метод Мінакова, метод Шора- Иосифова.

UDC 616:340.114+612.22

Forensic-Medical Practice of Corpse Embalming by Minakov's and Shor-Iosifov's Methods

Torianyk I. I., Danylchenko S. I., Chernozub A. A.

Abstract. Contemporary medical science, pathoanatomical service, forensic-medical and clinical practices require fundamental study of the structure of organs and their systems, which caused death (fatal outcome) of a single individual or a group of people in certain (domestic, working, social, natural) circumstances. Taking into consideration people's way of life nowadays the presence of high level of stresses and challenges (both physical and mental-emotional) was indicated. Moreover, the multi-vector nature of endogenous and exogenous factors influencing the human psyche and somatics require a fundamental study of the human somato- and thanatogenesis in changed microevolutional conditions of our habitat. Substantial aid here can be given by embalming, a slightly forgotten in recent time but rather practical and reliable way for prolonged storage of biological information/material. The resources of embalming are almost unlimited, principally inexhaustible (taking into account the achievements of our German colleagues in the sphere of histological plastification), not completely studied and, unfortunately, minimized in their use. Thus, its role at both macro- and microscopic levels of study is unquestionable. The ways of corpse embalming, which are used in forensic practice and examined in the current research, are the most available and economically efficient nowadays. Its organization requires substances preparations with a relatively low self-cost

and well-known / studied protective means. Production of these substances was developed long time ago and got high quality standards by specialized Ukrainian enterprises, their transportation and delivery being seamlessly perfected by suppliers. The ways of proper embalming are simple (assistants can be specialists with secondary medical education). They are extremely effective for achieving the main objective of embalming; their procedure is rather short and simple. The use of the procedure of autopsy of corpses and hence the technique of deep fixing of organs and their systems allow specialists to achieve the aim of long-term cadaver/biological material preservation and therefore its future usage in scientific-methodological purposes as an educational material.

Key words: embalming, corpse, forensic, medicobiological practice, Minakov's method, Shor-Iosifov's method.

Стаття надійшла 10.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs02.03.162
УДК 616-006.44:575.2

Яценко Л. Д.

СУЧАСНІ АСПЕКТИ МНОЖИННОЇ МІЄЛОМИ

Національний інститут раку, Київ

lux_dmitr@ukr.net

Множинна мієлома (ММ) характеризується значною гетерогенністю клінічних проявів, біологічних характеристик і відповіддю на лікування. Отримані на сьогоднішній день дані свідчать на користь гіпотези, що дана гетерогенність обумовлена головним чином молекулярними характеристиками пухлинного клону. Каріотип при ММ зазвичай складний, включаючи як кількісні (число хромосом), так і якісні (структуру хромосом) складові.

Ключові слова: множинна мієлома, біологічна характеристика.

Транслокації важких ланцюгів імуноглобулінів відіграють важливу роль у патогенез захворювання приблизно половини пацієнтів. Визначною рисою каріотипу пацієнтів без даних транслокацій є гіперплоїдія. До змін каріотипу, що повторюються частіше за інші, відносяться гіперплоїдія, втрата 13 хромосоми [2] та такі специфічні транслокації як t(11;14)(q13;q32), t(4;14)(p16;q32), t(14;16)(q23;q32) [3]. У представленому огляді буде проаналізовано вплив відомих генетичних аномалій на патогенез ММ та прогноз перебігу захворювання для вибору оптимальної тактики лікування пацієнта. За допомогою каріотипування можна більш точно визначати кількісні хромосомні зміни. Обмеження методу звичайного цитогенетичного аналізу при ММ пов'язані із низькою проліферативною здатністю плазматичних клітин, а також різним ступенем інфільтрації цими клітинами кісткового мозку. За допомогою цього методу цитогенетичні аномалії виявляються у 40% випадках, і тільки у 20-35% у момент встановлення діагнозу [6]. Частота і число змін каріотипу при ММ корелює зі стадією захворювання, відповіддю на лікування. Так, у пацієнтів з I стадією цитогенетичні аномалії визначаються у 20%, при III стадії цей показник сягає 60%, а при екстрамедулярній формі захворювання складає більше 80%.

Метод інтерфазного FISH аналізу з успіхом застосовується для вивчення ММ, оскільки може застосовуватися і на клітинах, що не знаходяться у фазі ділення [11].

Довгий час вважалося, що трисомії при ММ зустрічаються частіше у порівнянні з моносміями, однак насправді виявилося навпаки. Аналіз анеуплоїдії дозволив розділити пацієнтів на 4 групи: гіподиплоїдні (44-45 хромосом), псевдодиплоїдні (44/45 до 46/47 хромосом), гіпердиплоїдні (більше 47 хромосом) та майже тетраплоїдні або гіпотетраплоїдні (75 і більше хромосом) [14].

Детальний аналіз числових аномалій при ММ встановив ряд закономірностей. Наприклад, чатота транслокацій IgH значно вище при негіпердиплоїдному наборі хромосом (більше 85%) у порівнянні з даним показником при гіпердиплоїдному наборі (менше 30%). Моносомія 13 хромосоми частіше зустрічається при у пацієнтів з негіпердиплоїдним каріотипом [9].

Досі залишається відкритим питання, що виникає раніше - анеуплоїдія чи транслокації при ММ. Обидва види генетичних аномалій зустрічаються і при ранніх стадіях захворювання. Висока частота делеції 13 хромосоми у пацієнтів з t(4;14)(p16.3; q32) та t (14;16)(q32;q23) дозволяє припустити первинність делеції 13 хромосоми, але також можливо, що саме транслокації зумовили появу делеції [8].

Згідно результатам деяких досліджень наявність трисомій [6] асоціюється з більшою виживаністю [1], можливо це обумовлено гіпердиплоїдним набором хромом. Декілька груп продемонстрували, що гіподиплоїдний каріотип при ММ асоційований з меншою виживаністю [1, 3]. Однак це також може

бути обумовлено високою частотою транслокацій при такому наборі хромосом і їх негативному впливу [7].

Порушення будови 13 хромосоми (делеція (Д) 13) визначається у 50% пацієнтів з цитогенетичними аномаліями, тобто у 10-20% усіх пацієнтів методом звичайного цитогенетичного дослідження та у 30-55% методом FISH. Мінімальний розмір делеції остаточно не встановлений. У більшості випадках відмічається моносомія (80-90%), в інших 15% випадків відмічається внутрішня делеція, головним чином ділянки 13q14. [8, 10].

Довгий час вважалося, що делеція 13 хромосоми, визначена методом цитогенетичного аналізу, асоціюється з меншою виживаністю. Незалежно від режиму терапії і методу детекції (каріотип проти FISH), делеція 13 хромосоми пов'язана з меншою виживаністю і гіршою відповіддю на терапію [1, 6]. Однак вираженість впливу даної делеції більше у випадку визначення делеції методом цитогенетичного аналізу у порівнянні з інтерфазним FISH аналізом. Це пояснюється тим, що при каріотипуванні аналізуються патологічні метафази, наявність яких свідчить про більший об'єм пухлинної маси та більш проліферуючий клон.

Моноалельна делеція 13 хромосоми і гену ретинобластоми, що розташовується на цій ділянці, не впливає на експресію протеїна даного гена. Цей факт підтверджує, що даний ген інактивується за допомогою інших механізмів.

Згідно з даними Східної Кооперативної Групи з Онкології, позитивний ефект від ВДХТ більш виражений у пацієнтів без делеції 13 хромосоми, визначеної методом FISH [13].

Таким чином залишається багато відкритих питань, щодо визначення величини значимої ділянки делеції та генів, що там розташовані, вплив такої делеції на біологію ММ тощо.

Транслокації 14q32 хромосоми (транслокації важких ланцюгів імуноглобуліну (IgH)) є важливою і досить ранньою подією у патогенезі ММ. Деякі з транслокацій14q не визначаються за допомогою звичайної цитогенетики у зв'язку з розташуванням локуса транслокації близько до теломери. Частота даних транслокацій складає близько 60-65% при інтрамедулярній мієломі, 70-80% при екстрамедулярній мієломі. Хромосомні транслокації, що включають транскриптивно активний локус важких ланцюгів імуноглобуліну в області 14q32 є визначною рисою злоякісних В-клітинних новоутворень. Вони представляють собою механізм активації декількох протоонкогенів у В-клітинах лімфопроліферативних процесів [5]. Дані транслокації скоріше за все є ранньою подією у розвитку множинної мієломи, оскільки виникають під час фізіологічного class switch recombination, або рідше під час соматичної гіпермутації. Обидва процеси проходять у лімфоїдному термінальному центрі В-клітин. Дані транслокації як правило є реципрокними, і не характеризуються гетерогенністю всередині клону. Bergsagel та Kuehl [3] порівняли IgH транслокації та вторинні транслокації. Вторинні транслокації виникають пізніше з розвитком захворювання, вони зазвичай складні і рідко асоційовані з IgH.

Частота IgH транслокацій при МГНГ складає 50%, що також підтверджує ранню появу. Однак висока частота даних транслокацій у пацієнтів з МГНГ доводить також недостатність наявності лише трансформацій для прогресування у ММ. Ще один доказ цього, це наявність IgH транслокацій у В-клітинах здорових людей. Більше того, частота IgH транслокацій збільшується з прогресуванням хвороби, що свідчить про появу даних транслокацій і у більш пізніх стадіях патогенезу. Встановлено, що більше 20 різних хромосомних областей є партнерами у траслокації з 14q32, однак лише деякі з них визначаються частіше за інших. Зупинимося на останніх більш детально.

Транслокація t(11;14)(q13;q32) зустрічається у 15-20% пацієнтів з ММ. [2]. Дана транслоація призводить до дизрегуляції цикліну Д1, що у нормі є промоутером прогресії клітини із фази G1 у фазу ділення S. У нормі циклін Д1 не експресується плазматичними клітинами. Остаточно залишається не з'ясованим факт, чи гіперекспресія цикліну Д1 пов'язана з втратою клітиною контролю клітинного циклу, чи тільки із підвищенням концентрації цикліну Д1. Порушення регуляції цикліну Д1 є визначальною рисою лімфоми зони мантії (МКЛ), однак існують деякі відмінності даних транслокацій при МКЛ та ММ.

Раніше декілька груп дійшли висновку про асоціацію даної транслокації та поганого прогнозу при ММ [4]. Однак результати великих нещодавніх досліджень продемонстрували відсутність негативного впливу даної транслокації на прогноз. Avet-Loiseau et al. виявили дану транслокацію у 16% хворих (23 із 141 пацієнта), але не виявили будь-якої кореляції зі стадією, типом імуноглобуліну та рівнем β2МГ. Нещодавно, Foncesca et al виявили дану транслокацію у 16% (53 із 336) і продемонстрували, що дані пацієнти частіше мають лімфоплазматичну морфологію, низький рівень моноклонального парапротеїну, плазматичних клітин, рідше виявляються гіпердиплоїдними. Дане дослідження дало змогу чітко встановити, що дана транслокація не має негативного впливу на прогноз, як вважалося до цього.

Транслокація t(4;14)(p16.3;q32.3) визначається у 15% хворих ММ методом FISH та RT-PCR. Дану транслокацію неможливо визначити методом звичайної цитогенетики у зв'язку з теломерним

розташуванням точки розриву на кожній з хромосом. На хромосомі 4p16 розрив виникає у межах положення 5' екзону гену MMSET clustering область у 60 кв 5' екзону гену MMSET переважно не є кодуючим, однак truncated форми MMSET протеїну може виникнути при знаходженні точки розриву вище 4 або 5 екзону. На der4 хромосомі, що виникла у результаті транслокації відбувається порушення регуляції MMSET гену. Це пов'язано з наявністю інтронних IgH інхенсерів, у результаті на 4 хромосомі формуються гібридний мРНК транскрипт між IgH (JH та Iμ екзонами) та геном MMSET [12]. Даний гібридний транскрипт легко визначається за допомогою RT-PCR, хоча він і не є кодуючим для fusion білка. Точка розриву на 4 хромосомі виникає 50-100 кв центромерно до гена FGFR3, регуляція якого порушується на der14 хромосомі, що утворилася у результаті транслокації у результаті сильних 3' IgH інхенсерів.

Ген MMSET може брати участь у ремоделюванні хроматину, особливо під час ембріогенезу, і є потенційним онкогеном. Його постійна наявність при t(4;14) дає змогу припустити, що це найважливіший онкоген, регуляція якого порушується при даній транслокації.

FGFR3 є одним із родини п'яти факторів росту тирозинкіназних рецепторів фібробластів родини лігандів, що експресуються на усіх клітинах мезодермального походження. Ці рецептори регулюють багато клітинних процесів і однозначно задіяні у туморогенезі та ангіогенезі. Дезрегуляція даного онкогенну набуває значення пізніше у туморогенезі за умови набуття активуючих мутацій. Таким чином обидва онкогенна є важливими подіями у патогенезі ММ. У приблизно третини пацієнтів з даною транслокацією відмічається активація мутації FGFR3. Пацієнти без активації мутації FGFR3 можуть мати активацію мутації ras. Однак одночасно мутації FGFR3 та мутації ras не можуть мати місце, що доводить, активація однієї з перерахованих мутацій може призводити до низки однакових подій, і сприяє виникненню пухлинних плазмацитів.

Нещодавно дві групи продемонстрували асоціацію t(4;14) транслокації та патологією будови 13 хромосоми. Avet-Loiseau et al довели, що t(4;14) транслокація асоційована з гомогенною групою пацієнтів, що характеризуються високою частотою патології будови 13 хромосоми, підтипом IgA ММ та поганим прогнозом t(4;14) транслокація є несприятливим прогностичним фактором для пацієнтів з ММ, що отримують звичайну чи високодозову ХТ [10]. При наявності даної транслокації немає різниці у виживаності хворих з або без гіперекспресії FGFR3.

Згідно з результатами кількох досліджень, доведені переваги використання бортезомібу у пацієнтів з t(4;14), як в терапії індукції, так і довгострокової терапії. Віддалені результати деяких з цих досліджень продемонстрували повне невілювання негативного значення даної транслокації. Для інших параметрів високого ризику, наприклад, делеції 17p наразі не знайдено оптимальної специфічної терапії. Іншим важливим питанням може стати визначення стандартів терапії пацієнтів з хорошим прогнозом. Однак, ця група пацієнтів ще остаточно не визначена, тому необхідний більш тривалий аналіз для визначення цієї групи, а потім, можливо, і пошуки менш токсичного лікування.

Транслокація t(14;16)(q32;q23 визначається у 2-10% пацієнтів з ММ. У результаті цієї транслокації відбувається стимуляція регуляції c-maf.

c-maf є базовим фактором zipper транскрипції, членом великої родини транскриптивних факторів, що беруть участь у великій кількості клітинних процесів. Яку роль c-maf відіграє у патогенезі ММ залишається невідомим.

t(14;16) надзвичайно рідко виявляється у пацієнтів з вперше діагностованою ММ. Наявність транслокації часто асоційована з делецією 13 хромосоми.

Транслокації t(14;16) та t(4;14), делеція цілої чи частини 13 хромосоми, делеція 17p13 свідчить про поганий прогноз у пацієнтів, що отримують ВДХТ, тоді як транслокація t(11;14) та гіпердиплоїдний набір асоціюються з кращим прогнозом. Значимість делеції 13 хромосоми так і залишається невідомою, оскільки дана патологія також спостерігається у пацієнтів з МГНГ і її зв'язок з трансформацією у ММ досі не встановлений.

З клінічної точки зору транслокація t(4;14) має найбільше значення. Результати багатьох досліджень свідчать про те, що пацієнти з даною транс локацією мають поганий прогноз [14]. Цікаво, що цим пацієнтам показані нові специфічні терапевтичні агенти, як то інгібітори протеасом чи імуномодулятори. Уже стало відомим, що лише делеція 13 хромосоми не є пре диктором поганого прогнозу. Найважливішою для прогнозу є делеція 17p. Дана делеція зустрічається у 8-10% хворих на ММ і асоційована з надзвичайно короткою виживаністю, не залежно від терапії [10]. Молекулярною ціллю даної делеції міг би стати TP53, але не достатньо біологічних доказів на користь даної гіпотези, до того ж мутації даного гену спостерігаються тільки у пацієнтів [1]. Існує декілька наукових статей щодо додаткової 1q хромосоми (спостерігається у третини пацієнтів), що також свідчить про поганий прогноз [1]. Дана патологія є вторинною подією, не специфічною для ММ, набутою протягом еволюції захворювання. (Miel-ful)

Таким чином, хоча і велика кількість даних про біологію ММ вже отримано, багато питань залишаються відкритими.

References

1. Belova AV, Bozhenova LM, Kostina OA, i dr. Izuchenie faktorov prohnoza vyzhivaemosti bolnykh s mnozhestvennoy mielomoy v usloviyakh horodskoy mnohoprofilnoy bolnitsy. *Zdravookhranenie Dalneho Vostoka*. 2009; 2: 50–2. [Russian].
2. Bessmeltsev SS, Abdulkadyrov KM. *Mnozhestvennaya mieloma*. SPb: Dialekt; 2004. 442 s. [Russian].
3. Vinichenko LB, Orlovskiy VF. *Hematolohiya: navch posibnik*. Sumi: Vid-vo SumDU; 2006. p. 111–23. [Ukrainian].
4. Votyakova OM, Osmanov DSh, Demina EA, i dr. Ispolzovanie velkeyda pri mnozhestvennoy mielome. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2007; 7: 70–4. [Russian].
5. Votyakova YuM. Mnozhestvennaya mieloma: dostizheniya lekarstvennoho lecheniya XX–XXI vekov. *Sovremennaya onkolohiya*. 2004; 6 (1): 1–6. [Russian].
6. Ehorov IV. Redkie formy mielomnoy bolezni. *Klinicheskaya meditsina*. 2004; 82 (2): 52–5. [Russian].
7. Kobzeva IV, Teplyakov VV, Karpenko VYu, i dr. Kompleksnyi podkhod k lecheniyu bolnykh mnozhestvennoy mielomoy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; 7: 70–2. [Russian].
8. Landyshev YuS, Voytsekhovskiy VV. Sovremennye aspekty diahnostiki i lecheniya mnozhestvennoy mielomy. *Novye Sankt-Peterburhskie vrachebnye vedomosti*. 2006; 4: 18–22. [Russian].
9. Matlan VL. Mielomnaya bolezn. *Mistetstvo likuvannya*. 2006; 1: 10–6. [Ukrainian].
10. Mitina TA, Holenkov AK. Klinicheskaya kharakteristika kumulyativnoho effekta velkeyda pri rezistentnoy i retsidiviruyushchey mnozhestvennoy mielome. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2008; 7: 48–50. [Russian].
11. Novak VL. Hematolohiya v Ukraine: problemy, perspektivy razvitiya. *Mistetstvo likuvannya*. 2006; 1 (27): 9–11. [Russian].
12. Sidorovich HI. Rezultaty standartnoy terapii mnozhestvennoy mielomy. *Voenno-meditsinskiy zhurnal*. 2002; 323 (2): 58–9. [Russian].
13. Shulutko BI, Makarenko SV. *Standarty diahnostiki i lechenie vnutrennikh bolezney*. SPb: ELBI; 2007. s. 381–4. [Russian].
14. Shcherbakova EO, Vatazin AV, Prokopenko EI, i dr. Trudnosti diahnostiki mnozhestvennoy mielomy, debyutirovavshey sindromom OPN. *Nefrolohiya i dializ*. 2006; 4: 370–4. [Russian].

УДК 616-006.44:575.2

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ

Яценко Л. Д.

Резюме. Множественная миелома (ММ) характеризуется значительной гетерогенностью клинических проявлений, биологических характеристик и ответов на лечение. Полученные на сегодняшний день данные свидетельствуют больше о гипотезе, что данная токсичность обусловлена главным образом молекулярными характеристиками опухолевого клона. Кариотип при ММ сложный, включает как количественные (число хромосом), так и качественные (структуру хромосом) составляющие.

Ключевые слова: множественная миелома, биологическая характеристика.

UDC 616-006.44:575.2

Genetic Aspects of Multiple Mieloma

Yatsenko L. D.

Abstract. Multiple myeloma (MM) is characterized by significant heterogeneity of clinical indicators, biological characteristics and effect on treatment. Data received during the study pointed to the hypothesis that this toxicity is caused by molecular characteristics of the tumor clone. Kariotype at (MM) is complex of cause, including quantity (amount of chromosomes), and quality (structure of chromosomes) components.

The translocations of immunoglobulins heavy chains play an important role in the pathogenesis of the disease in about half of the patients. An important feature of the karyotype of patients without translocations data is hyperploidy.

Changes in the karyotype, which are repeated more often than others, include hyperploidy, loss of 13th chromosome and some specific translocations such as t(11; 14) (q13; q32); t(4; 14) (p16; q32); t(14; 16) (q23; q32). In the presented article the effect of known genetic anomalies on the pathogenesis of MM and the prognosis of the disease will be analyzed for choosing the optimal treatment strategy for the patient. With the help of karyotyping, quantitative chromosome changes can be more accurately determined. Limitation of the method of conventional cytogenetic analysis in MM is associated with low proliferative capacity of plasma cells, as well as a different degree of the bone marrow infiltration by these cells. With this method cytogenetic anomalies are detected in 40% of cases, and only 20-35% at the time of diagnosis. The frequency and number of

changes in the karyotype at MM correlate with the stage of the disease and the response to treatment. Thus, in patients with I stage, cytogenetic anomalies are determined at 20%; at stage III, this index reaches 60%, while in the case of extramedular form of disease is more than 80%.

From the clinical point of view, the translocation t(4; 14) has the greatest significance. The results of many studies indicate that patients with this translocation have a bad prognosis. Interestingly, some new specific therapeutic agents, such as proteasome inhibitors or immunomodulators are prescribed to these patients. It has already become known that only deletion of 13^{th} chromosome is not a predictor of bad diagnosis. The most important for the forecast is the deletion of the 17th. This deletion occurs in 8-10% of patients with MM and is associated with extremely short survival, regardless of therapy. The molecular target of this deletion could be TR53, but there is not enough biological evidence in favor of this hypothesis, in addition, the mutations of this gene are observed only in patients. There are several scientific articles about an additional 1q chromosome (observed in a 1/3 of patients), which also indicates a bad prognosis. This pathology is a secondary event not specific to MM, acquired during the evolution of the disease. (Miel-ful)

Keywords: multiple myeloma, biological characteristic.

Стаття надійшла 09.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНИТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ В ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs02.03.167
УДК 378.147+371.315

Вербовська Р. І., Дівнич Т. Я.

ПРОФЕСІЙНА ПІДГОТОВКА СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ В КОНТЕКСТІ РОЗВИТКУ ПРОФЕСІЙНО ВАЖЛИВИХ ЯКОСТЕЙ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

tetyanadivnych@gmail.com

У статті визначається проблема підготовки майбутнього лікаря в контексті його особистісного становлення та формування професійно важливих якостей у студентів-медиків під час навчальної діяльності. Також розглядається поняття «професійно важливі якості» та їх роль у професійній діяльності майбутнього лікаря, оскільки такі якості проявляються саме завдяки підготовці майбутніх лікарів до свідомої трудової діяльності.

Ключові слова: професійна підготовка, професійно важливі якості, майбутній медик, формування.

Вступ. Наше суспільство потребує сьогодні високого професіоналізму, на основі максимального використання внутрішнього потенціалу, професійної мобільності. Професійна підготовки майбутнього фахівця визначається сформованістю його професійних і особистісних якостей. Очевидним є факт, що не лише сума знань, умінь і навичок, а синтез компетенцій, практичного досвіду та професійно-етичних якостей є показником ґрунтовно і різнобічно підготовленого спеціаліста.

Отже, підготовка молодих фахівців, майбутніх медиків, до свідомої трудової діяльності в нових умовах та допомога їм проявити свої професійно важливі якості є одними із головних завдань вищих медичних навчальних закладів. На сьогоднішній час, як і колись залишається завдання забезпечення високого рівня підготовки кожного лікаря як фахівця, здатного надати відповідну допомогу кожному, хто цього потребує. Це завдання стосується не тільки змісту професійної складової навчання, а вимагає системного педагогічного впливу на особистість майбутнього лікаря як людини, що повинна сприйматися пацієнтом і бути в дійсності взірцем доброзичливості, уважності, відповідальності та інших гуманних якостей.

Метою роботи стало з'ясування розвитку та формування професійно важливих якостей майбутнього лікаря у процесі підготовки його до професійної діяльності.

Результати дослідження та їх обговорення. Підготовка майбутнього медика вимагає формування в нього психологічної готовності до праці, набуття професійних знань, умінь і навичок, вміння самостійно набувати нових знань, самостійно контролювати свої результати, вміння приймати професійні рішення. Майбутній медик повинен володіти різноманітними видами професійної діяльності, компетентно і відповідально вирішувати професійні завдання. Знання, які отримують студенти в навчальних закладах, несуть певну смислову функцію, що зумовлює виникнення пізнавальної і професійно спрямованої мотивації. Поступовий перехід у межах професійної підготовки від навчальної діяльності до професійної забезпечує поетапну трансформацію мотивів з навчальних у професійні. Ефективним процес професійної підготовки вважається лише за умов взаємозв'язку професійного навчання із професіоналізацією майбутнього фахівця [1].

Дослідники підкреслюють, що «необхідність та хід реформування системи медичної освіти України, її удосконалення і підвищення рівня якості є однією із найважливіших соціокультурних проблем на шляху до євроінтеграції» [2]. Специфіку та завдання професійної культури досліджували:

О. В. Аніщенко, Г. О. Балл, С. Я. Батишев, В. Ю. Стрельніков та ін. Культуру як складову професійної підготовки особистості досліджували В. А. Бачинін, О. Ю. Костенко, В. Г. Кремень, М. К. Мамардашвілі та ін. Формування професійно-етичних якостей фахівців різних професій Е. Л. Гришин, Я. С. Котигер, О. М. Лапузіна, Н. Є. Мойсеюк, І. І. Чернокозов, В. Н. Чернокозова тощо.

В першу чергу потрібно пам'ятати, що медичний працівник є особистістю, яка покликана служити людям та рятувати їм життя. Такими загальними якостями як професійні якості, моральні цінності та комунікативні навички, повинен бути наділений кожний медичний працівник, які повинні ще закладатися в медичних закладах освіти.

Професіоналізм лікаря зазвичай розглядається у двох основних аспектах, що тісно пов'язані між собою – процесуальному та результативному. Причому неодноразово доведено, що позитивний результат лікування буде більш швидким і надійним за умови здатності лікаря до взаємодії з пацієнтом, його вміння викликати довіру до себе загалом і своїх професійних рішень зокрема. Г. Лігінчук називає професійно важливими якостями ті, що впливають на ефективність виконання людиною її праці, і відносить до них психічні процеси, психічні стани, а також ставлення до праці та до інших людей [3]. Отже, мова йде не тільки про технологічний, а й про психологічний шляхи формування професіоналізму, а точніше – про становлення професійно важливих якостей людини як особистості.

Як зазначає Л. В. Лимар професійно важливі якості особистості є водночас «і передумовами професійної праці, і її новоутвореннями, оскільки вдосконалюються, перетворюються в її процесі» [4]. Тобто, зумовлює включення до навчально-виховного процесу таких форм діяльності, які б психологічно занурювали студента у професійну атмосферу.

В. Д. Шадріков надає два тлумачення професійних якостей. Під професійними якостями він розуміє «індивідуальні якості суб'єкта діяльності, що впливають на ефективність діяльності і на успішність освоєння цієї діяльності». Автор наголошує, що система професійних якостей – це ті внутрішні умови, через які переломлюються зовнішні дії і вимоги до діяльності [5].

Професія лікаря належить до професії типу «людина-людина» і є соціономічною категорією, тому професіоналізації лікаря відбувається відповідно до професійних вимог [6].

Для лікарів професіоналів, які задоволені власною професійною діяльністю, характерними складовими психологічної структури є наявність різних особистісно-важливих якостей, професійно важливих якостей особистості. Їх діяльність спрямована на пацієнта, на спілкування з ним. Разом з тим, лікарю-професіоналу притаманні ті якості, які визначаються його психофізіологічними особливостями та різною уявою про мету професії. Застосована дослідником Філоненко М. М. методика експертного оцінювання особистих якостей і професійно важливих якостей серед працюючих лікарів показала різну кількість складових, які вона визначила за результатами опитування процентне співвідношення співпадань відповідей: компетентність - 70,7%, комунікабельність - 63,6%, емпатійність - 45,4%, інтелектуальність, відповідальність, охайність - 31,8%, гуманність - 27,2%, кваліфікованість, чесність, ввічливість, доброта - 22,7%, прогресивність, мудрість, пунктуальність, цілеспрямованість - 18,2%, скромність - 13,6%, милосердність, альтруїзм - 9,1%, толерантність - 4,5%, творчість - 4,5%.

З наведених вище даних випливає, що лікарі в цілому недостатньо обізнані з характерними для професіоналів особистісними і професійними важливими якостями (4,5 – 70,7%), компонентами основних компетенцій та компетентностей [7].

Для з'ясування вимог до професіонала зумовлюється у майбутніх лікарів через створення передумов задоволеністю професією. Діяльність лікаря відзначається значною емоційною забарвленістю, високим рівнем емоційних переживань, схильністю до співчуття і одночасно толерантністю як важливою професійною якістю. Толерантність (терпимість, поблажливість) розглядається у контексті комунікативної компетентності. Сутність комунікативної толерантності полягає в умінні лікаря переносити суб'єктивно небажані, неприйнятні для нього індивідуальні особливості пацієнтів, негативні якості. У лікаря хворий може викликати різні відчуття, подобатися або не подобатися, може бути приємний або неприємний, але у будь-якому випадку психологічна підготовка лікаря повинна допомогти справитися з ситуацією, запобігти конфлікту або виникненню неформальних відносин, коли замість ролевої структури «лікар-хворий» виникають відносини дружби, психологічної близькості, залежності. Тобто лікар повинен вибудовувати таку суб'єкт-суб'єктивну взаємодію з пацієнтом, яка б дозволила вести продуктивний діалог з пацієнтом, адже діалог суб'єктів виступає засобом упорядкування інформації [7].

При спілкуванні важливо дотримуватися емоційної стабільності як у лікаря, так і пацієнта. Під емоційною стабільністю розуміємо врівноваженість за відсутності імпульсивної, надмірної емоційної експресивності, із збереженням контролю над емоційними реакціями і поведінкою в цілому. Важливо

при цьому володіти сенситивністю як психодинамічною властивістю, що характеризує її чутливість. Сенситивність відіграє велику роль у формуванні професійних здібностей, сприйманні іншої людини [8].

Отже, в сучасних умовах розвитку вища система освіти має стати новою парадигмою формування фахівців із сформованими професійно важливими якостями (спрямованість, інтелект, мистецтво, дослідництво, професійне навчання), які є необхідними для успіху у майбутній професійній діяльності. Тому спостерігається постійне зростання попиту на проведення психологічних тренінгів. Ці технології мають надзвичайно широкий спектр застосування у різних сферах діяльності (психології, педагогіці, медицині, політиці, бізнесі тощо) з метою профілактики, корекції, навчання, розвитку особистості. Тренінг як форма навчання, не виключає подачу знань у готовому виді, учасники тренінгу самі роблять для себе відкриття, які давно зафіксовані у психологічних теоріях, оскільки приймаючи участь у ньому учасники усвідомлюють себе чк особистість завдяки студентів групи. Також підготовка майбутніх лікарів у сфері тренінгових технологій, дозволяє вирішити задачі розвитку професійно важливих якостей особистості медика та формування його готовності до успішної професійної діяльності.

Для ефективної діяльності педагогічного колективу з формування професійно-етичної культури майбутнього медика необхідно: створення освітнього середовища, яке сприяє прояву творчого потенціалу майбутніх медиків; удосконалення структури навчальних планів, змісту навчальних дисциплін, надання їм гнучкості й варіативності з метою підвищення рівня освітніх потреб студентів щодо професійно-етичної підготовки; забезпечення гуманістичої спрямованості змісту навчальних дисциплін, які сприяють розвитку професійно-етичної культури майбутнього медика, зокрема – суспільно-гуманітарних [9].

Специфіка професійно важливих якостей майбутнього медичного працівника визначається своєрідністю діяльності медика, широким спектром його професійних функцій і різноманітних морально-правових аспектів діяльності. Професійно-етична культура медичного працівника є інтегрованою якістю особистості майбутнього медика, яка формується у процесі професійної підготовки в міру засвоєння студентом певних цінностей, закладених у професійному і духовному досвіді діяльності в галузі охорони здоров'я та розвитку медицини як науки. Тому спектр особистісно важливих якостей майбутнього лікаря становлять основу професійно важливих якостей, які забезпечують особистісне становлення студента, а отже – найвищий рівень професійної компетентності, при якому розвивається мислення, що характеризується процесом нестандартного, нешаблонного, нетипового розв'язання клінічних завдань.

Таким чином, професійні якості майбутнього лікаря формуються в процесі навчання в медичному вузі. Тому зміст і організація освітнього процесу, спрямованого на формування особистості майбутнього лікаря, його професійної компетенції, є актуальними завданнями вищої медичної освіти. Медичний працівник має бути освіченим, самостійним у прийнятті рішень, відповідальним за результати своєї діяльності, гармонійно розвиненим, володіти науковим стилем мислення, усвідомлювати свою подальшу діяльність в умовах високотехнологічного суспільства в гармонії з навколишнім середовищем, засвоїти методи наукового пізнання й формування наукового світогляду тощо. Медичні працівники повинні також усвідомлювати покладену на них відповідальність, бути доброзичливими, уважними до хворого, привітними і витриманими. Важливою є зацікавленість медичного фахівця своєю професією, любов до неї, терпіння і цілеспрямованість, поєднання рішучості з обачливістю.

Заключення. Отже, формування професійно важливих якостей майбутніх медиків починається у період навчання у вищому навчальному закладі, що співпадає з початком становлення його особистісної зрілості. Професійно важливі якості виражаються передусім у здатності орієнтуватися у складних клінічних ситуаціях, спроможності ефективно вирішувати професійні завдання, протистояти психологічним труднощам. Оскільки заємозв'язок становлення особистості майбутнього лікаря та психологічної готовності до діяльності лікаря виявляється у тісному взаємозв'язку їх компонентів. Про рівень сформованості особистісних структур можна стверджувати при наявності у студентів високих показників усвідомленості правильного вибору майбутньої професії, задоволеності від спілкування, що говорить про готовність до майбутньої діяльності лікаря. Тому можна сказати, що професійно важливі якості формуються на основі природно заданих біопсихічних властивостей, під дією зовнішніх впливів і власної активності суб'єкта.

References

1. Kolechko O. Profesionalizatsiya yak chinnik rozvitku profesiynoi identichnosti osobistosti. *Pedahohika i psikholohiya profesiynoi osviti. Naukovo-metodichniy zhurnal*. 2009; 4: 153-60. [Ukrainian].

2. Hordiychuk SV. Reformuvannya sistemi profesiynoi osviti Ukraini v konteksti Bolonskoho protsesu. *Visnik Hlukhivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universitetu imeni Oleksandra Dovzhenka. Seriya: pedahohichni nauki*. 2012; 20: 11-5. [Ukrainian].
3. Lihinchuk HH. Psikholohiya professionalnoy deyatelnosti: Uchebnyi kurs. [digital resource]. Available from: http://www.ecollege./xbooks/xbook059/book/index/index.html?go=part-006*page.htm. [Russian].
4. Limar LV. Analiz doslidzhennya sformovanosti hotovnosti do bezkonfliktnoi vzayemodiyi z patsiyentami studentiv-medikiv. *Visnik Chernihivskoho natsionalnoho pedahohichnoho universitetu imeni TH Shevchenka. Seriya Psikholohichni nauki.* 2010; 82 (1): 366–71. [Ukrainian].
5. Shadrikov VD. *Professionalnye sposobnosti*. M: Universitetskaya kniha; 2010. 318 s. [Russian].
6. Dotsenko ON. Emotsionalnaya napravlennost kak faktor «vyhoraniya» u predstaviteley sotsionomicheskikh professiy. *Psikholohicheskiy zhurnal*. 2008; 5: 29. [Russian].
7. Filonenko MM. Doslidzhennya vzayemozv'yazku efektivnosti profesiynoi pidhotovki maybutnoho likarya ta sformovanosti yoho osobistisnikh struktur. *Tekhnolohiyi rozvitku intelektu: vidkritiy elektronniy zhurnal laboratoriyi Novikh informatsiynikh tekhnolohiy navchannya. Institut psikholohiyi imeni HS Kostyuka NAPN Ukraini*. 2015; 1: 8. [Ukrainian].
8. Rusalov VM. *Biolohicheskie osnovy individualno-psikholohicheskikh razlichiy*. SPb: L: 1979. 123. [Russian].
9. Pereymibida LV. *Orhanizatsiyni zasadi diyalnosti pedahohichnoho kolektivu z rozvitku deontolohichnoi kulturi uchniv medichnoho litseyu*: avtoref. dis. … kand. ped. nauk, Abstr. PhDr. (Ped.). Kiyivskiy natsionalniy universitet im T Shevchenka. K; 2008. 21 s. [Ukrainian].

УДК 378.147+371.315

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ В КОНТЕКСТЕ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНО ВАЖНЫХ КАЧЕСТВ

Вербовская Р. И., Дивныч Т. Я.

Резюме. В статье определяется проблема подготовки будущего врача в контексте его личностного становления и формирования профессионально важных качеств у студентов-медиков во время учебной деятельности. Также рассматривается понятие «профессионально важные качества» и их роль в профессиональной деятельности будущего врача, поскольку такие качества проявляются именно благодаря подготовке будущих врачей к сознательной трудовой деятельности.

Ключевые слова: профессиональная подготовка, профессионально важные качества, будущий медик, формирование.

UDC 378.147+371.315

Professional Training of Medical Students in the Context of Professionally Required Skills

Verbovska R. I., Divnych T. Y.

Abstract. Modern society requires professionalism based on realization of individual potential and flexibility. Professional and personal qualities of young specialists form through the process of their pofessional training. Obviously, highly trained specialist possess more than huge amount of knowledge. Other necessary qualities are: skills and competences, professional experience, as well as professional and ethical values.

The main objectives of higher medical education are: preparation of young professionals to become future doctors; their ability to adjust and work in new environments; helping them to demonstrate their professionally required qualities. Another task is to ensure a high level of training for each doctor and provide appropriate assistance to anyone who needs it. This issue requires a fundamental education to make the future impact on the each individual doctor who should represent kindness, attentiveness, responsibility and other moral values.

First of all, doctor is a person who is called to serve the people and save their lives. Such qualities as: professionalism, high moral values and communication skills should be developed in every medical worker by the representatives of medical education institutions.

Competent doctor supposed to be efficient and highly professional. Modern educational approaches in the sphere of medical care should provide a doctor's ability to interact with the patients, inspire and support them.

Thus, modern higher education system has become the new paradigm for the formation of competitive specialists, who possess professionally required qualities (knowledge, intellect, art, research, training) that are necessary to achieve success in their future careers. Therefore, the popularity of different psychological trainings increses rapidly. These technologies vary in different fields (psychology, pedagogy, medicine, politics, business) for the prevention of unprofessionalism, correction, training and personal development.

To provide an effective education and professional training for the future medical needs proper educational environment should be created. It should contribute to the manifestation of the future physicians' creative

potential; improve the curriculum structure and disciplines' content, provide flexibility and variability in order to improve the educational needs of students during professional and ethical training; develop professional and ethical culture of the future doctors, including social sciences and humanities.

Thus, the formation of professionally required qualities of future physicians begins from high school education. Such qualities deal with the ability to manage difficult clinical situations; to solve professional tasks effectively; to confront psychological difficulties. Obviously, psychological preparedness plays an important role in the education of future doctors. It should be noted, that professionally required qualities are based on naturally given psychological features of character and the reactions to external influences.

Keywords: training, professionally required qualities, future doctor, formation.

Стаття надійшла 06.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.172
УДК 376.68+378.14

Гевка О. І.

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ НАВЧАННЯ ІНОЗЕМНИХ СТУДЕНТІВ НА КАФЕДРІ ГІСТОЛОГІЇ, ЦИТОЛОГІЇ ТА ЕМБРІОЛОГІЇ ІФНМУ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

lala. gevka@gmail.com

В сьогоденні, стрімкий прогрес світової медицини стимулює розвиток медичної освіти і в Україні. Саме тому одним із пріоритетних завдань ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» є налагодження співпраці та розширення освітніх зв'язків із зарубіжними країнами, залучення до навчання ще більшої кількості іноземних громадян, оскільки це сприяє процвітанню та подальшій інтеграції вітчизняної медичної науки у міжнародне науково-освітнє співтовариство. На кафедрі гістології, цитології та ембріології створені сучасні навчально-методична, науково-технічна та практично-лабораторна бази для студентів-медиків, у тому числі і для іноземних студентів. З метою оптимізації навчання іноземних громадян на кафедрі гістології, цитології та ембріології було проведено незалежне анонімне опитування серед іноземних студентів про стан освітнього процесу з їх точки зору, а на основі отриманих результатів зроблено необхідні висновки.

Ключові слова: студенти-іноземці, вища освіта, гістологія, цитологія та ембріологія.

Вступ. Сучасний розвиток медичної науки і практики у світі зумовлює необхідність вносити корективи в підготовку та підвищення кваліфікації медичних спеціалістів України із їх наближенням до міжнародного рівня [1, 2]. Саме тому, якість медичної освіти у вищих навчальних закладах необхідно постійно покращувати шляхом ефективної організації та інформатизації навчального процесу, впровадженням передових наукових розробок у практику викладання, забезпеченням високого професіоналізму викладачів, створенням сучасної навчально-методичної бази. Вища медична освіта в Україні повинна забезпечити високоякісну підготовку студентів і є важливою складовою у реформуванні галузі охорони здоров'я для реалізації соціальних пріоритетів держави, таких як піднесення вищої медичної освіти до рівня розвинутих країн світу [3-5]. Одним з вагомих факторів, що стимулює підвищення якості освіти у медичних ВУЗах України є навчання у них студентів-іноземців. Адже, саме бажання іноземних громадян навчатися у вітчизняних медичних вишах і свідчить про високий рівень викладання у них та формування висококваліфікованих спеціалістів згідно міжнародних стандартів [6].

Для успішного навчання іноземних студентів у вищому медичному закладі та для здобуття ними фаху лікарів потрібно постійно вдосконалювати методики та методи викладання матеріалу з використанням сучасних інноваційних засобів [7]. Проте, недостатньо працювати лише згідно визначеного міністрами плану навчання, оскільки необхідно брати до уваги індивідуальні можливості студентів-іноземців, їхній базовий рівень знань та мовні навики. Саме враховуючи перелічені вище особливості, навчальний процес на кафедрі гістології, цитології та ембріології ІФНМУ завжди спрямований на оптимізацію викладення та належного засвоєння предмету іноземними студентами.

Важливим чинником що визначає успіх усіх запроваджених освітніх реформ є особисте відношення до них безпосередніх учасників навчального процесу, а саме викладачів та студентів. З огляду на вищезазначене нами було проведене незалежне анонімне анкетування серед англомовних студентів-другокурсників факультету підготовки іноземних громадян, що проходили навчання на базі кафедри гістології, цитології та ембріології ІФНМУ.

Метою дослідження було з'ясувати відношення іноземних студентів до освітнього процесу на кафедрі гістології, цитології та ембріології та, проаналізувавши отримані результати, зробити висновки спрямовані на оптимізацію навчального процесу іноземних громадян.

Основна частина. У опитуванні, згідно умов незалежного анонімного анкетування взяли участь лише бажаючі студенти-іноземці – 81 особа. При цьому загальна кількість англомовних студентів, що навчалися в період проведення опитування на базі кафедри гістології складала – 108 осіб. Анкетна форма була складена відповідно до загальноприйнятих вимог щодо структури анкети. Запитання були розробленні, з урахуванням основних

завдань кредитно-модульної системи освіти. Беручи до уваги схильність більшості іноземних студентів до тестової форми опитування, серед основних видів запитань, ми надали перевагу закритим питанням (з варіантами відповіді "так" - "ні"). З огляду на мету нашого дослідження, для оцінки ефективності (на думку студентів) викладання предмету гістології, студентам-іноземцям були запропоновані 10 запитань англійською мовою, розділених на три групи.

До першої групи входили запитання, спрямовані на вияснення думки іноземних студентів стосовно їхньої навчальної програми з дисципліни «Гістологія, цитологія та ембріологія». Після обробки та аналізу отриманої анонімної інформації ми отримали такі результати. 78,7% опитаних погодилися з думкою, що навчальна програма актуальна та сприяє набуттю необхідних професійних навичок. Проте, частина студентів (21,3%) вважають, що навчальної програми, яка розроблена МОЗ України відповідно до вимог міжнародної кредитно-модульної системи, їм недостатньо для набуття навичок кваліфікованих спеціалістів. На наступне запитання: «Чи рівень навантаження студентів сприяє успішному навчанню?» - вагома більшість респондентів (73,8%) відповіла «так». Хоча були і такі (26,2%), на чию думку рівень навантаження предметом гістології надмірний і саме це є причиною зниження успішності їх навчання. Припускаємо, що таке невдоволення навчальною програмою та рівнем навантаження з предмету виникає саме у іноземних громадян, які ще перебувають у процесі адаптації до навчання у стінах вищої школи, тим паче, на теренах нової для них країни. Також, можливо, це пов'язано з проведенням ними співставлення навчальних програм з предмету між медичними університетами на їх батьківщині та в Україні.

Відповіді на запитання другої групи демонструють як саме оцінюють іноземні студенти власне процес навчання та викладання на кафедрі «Гістології, цитології та ембріології». Майже половина опитаних англомовних студентів (47,5%) вважають, що викладачі кафедри гістології володіють англійсьою мовою на достатньо високому рівні. Проте, незначнача більшість (52,5%) зазначають, що на їхню думку рівень володіння англійською мовою викладачами не досягає рівня Advanced. Варто вказати, що Advanced (C1) – це дуже високий рівень знання англійської мови, який наближаєтесь до рівня носія мови (тобто такого, коли можете спілкуватися нею ніби рідною). Вважаємо, що такі розбіжності у сприйнятті студентами англійської мови з уст викладача, залежать від того, громадянами якої країни вони є. Якщо студент-іноземець прибув до нас з країни, в якій англійська мова є державною і для нього вона є рідною, то вимоги щодо знання та правильності вимови англійської мови викладачами у нього будуть явно завищенні. А студенти, для яких англійська мова є іноземною (як і для викладачів кафедри), дають оцінку з позиції свого знання тої таки англійської мови.

Досить цікавим є факт, що попри такий розподіл студентських думок, відносно знання англійської мови викладачами, у своїх анкетних відгуках домінуюча кількість студентів (70,5%) стверджують, що на заняттях з гістології викладачі доступно та пізнавально подають матеріал. На нашу думку, це свідчить про високу кваліфікацію викладачів, про їх уміння дохідливо викладати матеріал не тільки рідною, а й іноземною мовою. Проте, на жаль, є і такі студенти (29,5%), яким слухати на лекціях та практичних заняттях було не дуже цікаво.

Формування у студентів-медиків клінічного мислення є одним з головних завдань вищої медичної школи. Освітня база для такого мислення та перші його навики закладаються вже на перших курсах навчання, зокрема на кафедрі гістології. Ось чому дуже важливо донести такі необхідні підвалини знань з предмету до слухача-студента. Бурхливе щоденне зростання потоку наукової інформації, спонукає шукати та використовувати нові ефективні технології, способи і засоби навчання, які б дозволили надати більше інформації за ту ж саму пару академічних годин та піднести її більш яскраво і доступно, щоб вона легше сприймалася і краще запам'ятовувалася. Застосування інформаційно-комунікаційних технологій відноситься до числа тих факторів, які сприяють підвищенню інтенсивності та якості процесу навчання.

Навчальні аудиторії на кафедрі гістології, цитології та ембріології оснащені сучасними комп'ютерами та телеекранами, які дають можливість викладачам демонструвати студентам мультимедійні тематичні презентації, тим самим підкріплюючи обговорення нової інформації візуальними матеріалами. Також, до комп'ютерів приєднані мікроскопи з цифровими камерами. Це дозволяє виводити зображення мікропрепаратів на монітор чи екран, таким чином надаючи змогу викладачу продемонструвати гістологічний препарат на великому екрані і наголосити на морфологічних особливостях тканини чи органа. Для проведення підсумкового тестового контролю, на кафедрі обладнаний окремий комп'ютерний клас. 47,5% студентів-іноземців задоволені кількістю та якістю технічного забезпечення навчального процесу на кафедрі гістології. А от 52,5% опитаних іноземних громадян вважають, що технічне забезпечення кафедри є недостатнім, вони хотіли би, щоб протягом навчального

процесу викладачами використовувалися сучасніші технології.

Наступний пункт в анкетуванні особливо вартий уваги, оскільки саме взаємодія між викладачем і студентом часто грає вирішальну роль у сприйнятті матеріалу чи предмету взагалі, у прищепленні інтересу до гістології чи любові до медицини в цілому. Отже, на запитання «Чи стосунки між студентом і викладачем засновані на взаємоповазі?», – виразно домінуюча кількість проанкетованих (78,7%) відповіли схвально («так»). Проте є іноземні студенти, (21,3%), які би бажали налагодити кращі відносини в системі «викладач-студент». На наш погляд, велику роль у становленні особистості майбутнього лікаря відіграє виховання через предмет. Навчальний процес повинен формувати у студентів ціннісне ставлення до людського життя. Навчання і виховання нерозривно пов'язані, вони формують образ лікаря-професіонала. Удосконалення взаємодії між викладачем і студентами під час навчального процесу розширює можливості виховної роботи і базується саме на взаємній повазі.

Результати аналізу третьої групи запитань «Зазначте Вашу думку щодо оцінювання» відображають подібний розподіл голосів іноземних студентів по кожному з питань. Для 78,7% студентів, що взяли участь в анкетуванні, критерії та методи оцінювання на кафедрі гістології є цілком зрозумілими. А 21,3% опитаних стверджують що ці моменти для них так і залишилися неясними. Приблизно ж така кількість студентів-іноземців (23,0%) вказала, що на їхню думку, кінцеві показники їх успішності (бали), не відповідають їх реальним знанням предмету гістології. Ймовірно, ця квота студентів співпадає з тими, в яких виникли труднощі з розумінням критеріїв та методів оцінювання на кафедрі гістології. Натомість, більшість респондентів (77,0%) повністю погоджуються з кінцевими показниками їх успішності, оскільки вони, на думку студентів, реально відображають дійсний рівень їх знань.

Щодо питання об'єктивності оцінювання, то більшість опитаних іноземців (73,8%) стверджують, що оцінювання на кафедрі гістології здійснюється об'єктивно та, що за бажанням, вони отримували вичерпні роз'яснення викладача про одержані бали (70,5%). Незгідні з об'єктивністю оцінювання налічують 26,2%. Подібною є кількість студентів (29,5%), які залишилися незадоволеними роз'ясненнями викладача, щодо отриманих балів.

Заключення. Беручи до уваги результати проведеного нами соціологічного дослідження, робимо висновки, що для оптимізації навчального процесу іноземних громадян необхідно: покращити інформування студентів-іноземців про особливості української кредитно-модульної системи освіти, за якою вони навчаються та зокрема, про критерії і методи оцінювання; покращити технічне забезпечення та вдосконалити рівень знання іноземної мови викладачами; налагодити взаємозв'язок «викладач-студент» під час навчального процесу, заснований на взаємоповазі та співпраці для підвищення ефективності вивчення предмету та виховання майбутніх лікарів-фахівців.

References

1. Bakhteeva TD. Reformirovanie sistemy zdravookhraneniya i meditsinskoho obrazovaniya. *Problemi suchasnoi medichnoi nauki ta osviti*. 2010; 1: 4-8. [Russian].
2. Ilnitska OM. Kreditno-modulna sistema navchannya yak sistema kontrolyu ta otsinki yakisnoi pidhotovki spetsialistiv u vishchomu navchalnomu zakladi. *Visnik problem biolohiyi i meditsini*. 2014; 4 (2): 43-6. [Ukrainian].
3. Bedenyuk AD. Doktrina vedennya navchalnoho protsesu u derzhavnikh vishchikh medichnikh navchalnikh zakladakh zhidno z kreditno-modulnoyu sistemoyu. *Medichna osvita*. 2012; 1: 13-4. [Ukrainian].
4. Dumanskiy YuV, Talalayenko OM, Pervak MB. Osvoyennya studentami praktichnikh navichok pri kreditno-modulniy orhanizatsiyi navchalnoho protsesu: problemi ta poshuk shlyakhiv yikh virishennya. *Medichna osvita*. 2011; 3: 79-81. [Ukrainian].
5. Zhurovskiy MZ. *Stan ta zavdannya vishchoi osviti Ukraini v konteksti Bolonskoho protsesu*. K: Politekhnika; 2004. 76 s. [Ukrainian].
6. Moskalenko VF. Medichna osvita v Ukraini ta Bolonskiy protses: realnist ta shlyakhi priyednannya do Yevropeyskoho osvitnoho i naukovoho prostoru. *Zhurnal Akademiyi medichnikh nauk Ukraini*. 2005; 1: 36-45. [Ukrainian].
7. Pobutskiy OO. Zastosuvannya innovatsiynikh metodiv unaochnennya ta vizualizatsiyi u pidhotovtsi medichniy kadriv. *Halitskiy likarskiy visnik*. 2010; 17 (2/1): 126-8. [Ukrainian].

УДК 376.68+378.14

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ОБУЧЕНИЯ ИНОСТРАННЫХ СТУДЕНТОВ НА КАФЕДРЕ ГИСТОЛОГИИ, ЦИТОЛОГИИ И ЭМБРИОЛОГИИ ИФНМУ

Гевка О. И.

Резюме. В настоящем, стремительный прогресс мировой медицины стимулирует развитие медицинского образования и в Украине. Именно поэтому одной из приоритетных задач ДВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет» является налаживание сотрудничества и расши-

рение образовательных связей с зарубежными странами, привлечение к обучению еще большего количества иностранных граждан, поскольку это способствует процветанию и дальнейшей интеграции отечественной медицинской науки в международное научно-образовательное сообщество. На кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии созданы современные учебно-методическая, научно-техническая и практично-лабораторная базы для студентов-медиков, в том числе и для иностранных студентов. С целью оптимизации обучения иностранных граждан на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии было проведено независимой анонимный опрос среди иностранных студентов о состоянии образовательного процесса с их точки зрения, а на основе полученных результатов сделаны необходимые выводы.

Ключевые слова: студенты-иностранцы, высшее образование, гистология, цитология и эмбриология.

UDC 376.68+378.14

Ways to Improve Foreign Students' Educational Process at the Department of Histology, Cytology and Embryology, IFNMU

Gevka O. I.

Abstract. Nowadays the rapid progress in the sphere of medicine stimulates faster development of medical education in Ukraine. Due to this reason one of the priority tasks for the Ivano-Frankivsk National Medical University is to establish cooperation and expand the educational network with foreign countries, attract more foreign citizens to study, as it contributes to the prosperity and further integration of Ukrainian medical science in international scientific and educational community. The Department of Histology, Cytology and Embryology has created modern educational, methodological, scientific, technical and practical facilitates for medical students, including foreign students.

An important factor which determines the success of all the implemented educational reforms is the personal relevance of the direct participants in the educational process, namely, teachers and students. Taking into account the above mentioned facts, Department of Histology, Cytology and Embryology conducted an independent anonymous questionnaire among English-speaking second-year students of the Foreign Students Training Faculty. The aim of the study is to find out the attitude of foreign students to the educational process at the Department of Histology, Cytology and Embryology, and after analyzing the results, to draw conclusions aimed at optimizing the educational process of foreign citizens.

In total 81 students participated in survey, according to the independent anonymous questionnaire data. At the same time, the total number of English-speaking students who were studying during the period of the survey at the Department of Histology was 108 people. The questionnaire was compiled in accordance to generally accepted requirements regarding the structure of the questionnaire. Foreign students were offered 10 questions in English divided into three groups (Table 1).

The first group included questions aimed at clarifying the opinion of foreign students regarding their syllabus in "Histology, Cytology and Embryology". 78.7% of respondents agreed that the syllabus is relevant and promotes the acquisition of necessary professional skills. However, part of the students (21.3%) believes that the syllabus developed by the Ministry of Health of Ukraine in accordance with the requirements of the international credit and modular system is insufficient for the acquisition of required professional skills. To the next question: "Does the syllabus complexity level encourage students' progress?" the vast majority of respondents (73.8%) answered "yes." Although there were such (26.2%), in whose opinion the level of load on the subject of histology is excessive and this is precisely the reason for the decline in the success of their training.

Answers to the questions of the second group demonstrate exactly how foreign students actually evaluate the processes of teaching and learning at the Department of Histology, Cytology and Embryology. Almost half of the interviewed English-speaking students (47.5%) believe that teachers' of English have advanced level. Nevertheless, 52.5% indicate that in their opinion the level of proficiency in English by teachers does not reach advanced level. It should be mentioned that despite such a distribution of student thoughts, regarding the knowledge of English by teachers, in their questionnaire responses, the dominant number of students (70.5%) assert that on histology classes teachers' way of new material explanation is interesting and informative.47.5% of foreign students are satisfied with the number and quality of the technical support of the educational process at the Department of Histology. But 52.5% of surveyed believe that the technical support of the department is insufficient; they would like that during the educational process new modern technologies were used. To the question "Are relationship between a student and a teacher based on mutual respect?" 78.7% responded favorably ("yes"). However, there are foreign students (21.3%) who would like to establish better relations in the "teacher-student" cooperation.

The results of the analysis of the third group of questions "Give your opinion on the student's evaluation" reflect a similar distribution of foreign students' votes towards each issue. For 78.7% of the students, the evaluation criteria at the Department of Histology are quite understandable. Approximately the same number of the respondents (77.0%) fully agrees with the final results, because they, in the students' opinion, really reflect the true level of their knowledge. Regarding the question of the objectivity of the assessment, the majority of the polled foreigners (73.8%) assert that the evaluation at the Department of Histology is carried out objectively and that, in case of necessity, they can obtain feedback on their progress results (70.5%).

Taking into account the results of our research, we conclude that in order to optimize the educational process of foreign citizens, it is necessary: to improve the informing of foreign students about the features of the Ukrainian credit-module system of education and about the evaluation criteria; to improve technical support, to improve teachers' English; to establish better relationship between teacher and student during educational process, based on mutual respect and cooperation; to increase the effectiveness of studying the subject and educate future medical professionals.

Keywords: foreign students, high education, histology, cytology and embryology.

Стаття надійшла 11.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.177
УДК 378.091.313

Шушман І. В., Колесник П. О., Кенез Є. Я.

ЗМІШАНЕ (ГІБРИДНЕ) НАВЧАННЯ ТА ТРЕНІНГОВІ ЗАНЯТТЯ ЯК ІННОВАЦІЙНІ МЕТОДИ НАВЧАННЯ У НАВЧАЛЬНО-НАУКОВОМУ ТРЕНІНГОВОМУ ЦЕНТРІ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ ТА ДОЛІКАРСЬКОЇ ПІДГОТОВКИ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», факультет післядипломної освіти, навчально-науковий тренінговий Центр сімейної медицини та долікарської допомоги

ivshushman@gmail.com

У статті наведено інформацію щодо інноваційних методів навчання та ефективності тренінгових занять у системі підготовки сімейних лікарів, фельдшерів та медичних сестер. Згідно отриманих результатів, вхідний рівень знань більше третини медпрацівників по обраній тематиці не досягав середнього рівня. Тренінги, як практична методика підготовки сімейних лікарів, фельдшерів та медсестер, дають майже 100% результати засвоєння інформації.

Ключові слова: тренінговий центр, гібридне навчання, тренінг, сімейна медицина.

Вступ. У зв'язку з обраним в Україні напрямком розвитку первинної медичної допомоги на засадах ЗПСМ, назріла необхідність впровадження інноваційних методів навчання, зокрема змішаного (гібридного) навчання. Термін гібридне навчання все частіше вживається для опису методики, коли відбувається поєднання on-line навчання, традиційного та самостійного навчання. На даний момент немає ні точного визначення терміну "змішане навчання", ні згоди щодо його використання. Крім того, часто використовуються і інші терміни (hybrid, mixed, integrative, blended learning, technology-mediated instruction, web-enhanced instruction, mixed-mode instruction). Однак педагогиноватори дійшли згоди щодо трьох основних компонентів змішаного навчання: традиційна навчальна діяльність в аудиторії під керівництвом досвідченого викладача; різні шляхи або механізми використання навчальних матеріалів та структуроване самостійне навчання, що використовує досвід безпосереднього спілкування та матеріали on-line. При проведенні змішаного навчання використовуються різні навчальні платформи, найбільш поширеними серед яких є Blackboard та Moodle. Звісно, що навіть за умови використання тієї самої платформи, викладачі мають різні алгоритми роботи зі студентами.

Згідно світових даних щодо ефективності різних форм навчання, класичне лекційне подання інформації має найменший відсоток засвоєння, а саме 5%, найбільш ефективними є навчання інших (90%) та практичні дії (75%) [2].

Тренінг – це форма групової роботи, яка забезпечує активну участь і творчу взаємодію учасників між собою і з викладачем. Проведення семінарів-тренінгів для лікарів ЗПСМ суттєво відрізняється від прийнятого у класичних вітчизняних вишах формату лекційних, семінарських та практичних занять і можуть збільшити ефективність подання і засвоєння практичних знань лікарями ЗПСМ [1].

Як форма педагогічного впливу, тренінг передусім передбачає використання активних методів групової роботи (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Активні методи навчання

Методика	Мета
«Мозковий штурм»	Зібрати різноманіття ідей у групі з конкретної тематики
Робота в малих групах	Підвисити ступінь залучення слухачів і дозволити їм вчитися один в одного
Демонстрація	Показати слухачам правильний спосіб здійснення конкретних дій
Ситуаційні задачі	Закріпити отримані знання, використовуючи концепції і нові знання під час розгляду реальних життєвих ситуацій
Рольові ігри	Провести демонстраційний показ конкретних видів діяльності або відпрацювати визначені навички
Зворотній зв'язок	Оцінити навчальну та емоційну реакцію слухачів щодо почутого чи побаченого

Інноваційні методи активного навчання використовуються для тренування та розвитку творчого мислення, формування відповідних практичних умінь та навичок.

Таблиця 2 – Структура тренінгового заняття

Тренінг є ретельно спланованим процесом надання чи поповнення знань, відпрацювання умінь і навичок, зміни чи оновлення певних ставлень, поглядів і переконань (**табл. 2**) [2, 3].

Мета дослідження: оцінити рівень знань та засвоєння матеріалу сімейними лікарями, фельдшерами та медсестрами шляхом проведення тренінгів.

Матеріали і методи дослідження. З метою оцінки ефективності тренінгових занять та оцінки рівня знань сімейних лікарів та медсестер Закарпаття нами було проведено вхідне та вихідне тестування. Тести включали 20 запитань, які відповідали тематиці тренінгу, мали 4 варіанти відповідей і тільки одну правильну. Правильна відповідь оцінювалася в один бал, відповідно максимальна кількість балів – 20. Запитання на початку та в кінці тренінгу були ідентичними.

Нами було проведено 20 тренінгів. Загальна кількість осіб, які взяли участь у тестуванні становила 522 особи, серед яких 332 - сімейних лікарів, 20 - фельдшерів і 170 медсестер.

Статистична обробка даних, зокрема визначення Т-тесту, проводилася за допомогою програми Microsoft Excell 2007.

Результати дослідження та їх обговорення. Вдалим прикладом навчально-методичної підготовки лікарів, фельдшерів та медсестер у тренінговому центрі можна навести організований в рамках проекту Світового банку «Поліпшення охорони здоров'я на службі у людей в Закарпатській області» тренінг «Доказові кроки профілактики, скринінгу і менеджменту серцево-судинних ризиків у практиці сімейного лікаря».

Перш за все учасники були ознайомлені із структурою тренінгового дня, їм була надана інформація про тривалість та місце проведення семінарів, а також проведене вхідне тестування за тематикою тренінгового дня. На початку семінару для всіх присутніх була проведена вступна лекція за обраною тематикою, яка мала не тільки ознайомчий, але і мотиваційний характер. Виклад матеріалу проводився з використанням методик мозкового штурму, роботи в малих групах, розбір клінічного випадку. Будь-який тренінг реалізується шляхом інтерактивного навчання, тобто навчання в процесі практики, тому для підвищення ефективності проходження занять всіх присутніх було розподілено на групи. Процес розподілу проходив не випадковим чином, а цілеспрямованим створенням неоднорідних груп за віком, що на думку організаторів, дозволяло розглядати проблему з практичної та теоретичної точки зору, а також з'являлася можливість обміну досвідом. Завдяки володінню навичками фасилітації, тренери нівелювали вікові відмінності всередині групи, завдяки чому учасники вільно висловлювали свої думки. У створених групах проводилися семінари з актуальних проблем профілактики, скринінгу і менеджменту серцево-судинних захворювань.

Тривалість всіх семінарів була однаковою – 45 хвилин, що дало можливість максимально ефективно здійснювати ротацію груп, таким чином всі учасники почергово брали участь у кожному семінарі. З метою зменшення інтелектуального навантаження та відновлення розумового потенціалу, після кожного пройденого семінару передбачався нетривалий відпочинок (5-15 хвилин). Після вступної «нетрадиційної» лекції передбачена кава-брейк.

Хоча тематика семінарів була спільною, однак методики їх проведення суттєво відрізнялися, що посилювало зацікавлення і увагу учасників тренінгів. Так, семінар №1 (тема: «Доказові підходи до ефективного консультування пацієнтів з серцево-судинними ризиками») був проведений за методикою рольових ігор, за допомогою якої активно підвищується ступінь залучення слухачів, виникає можливість вчитися один в одного. З метою закріплення отриманих знань та застосування їх у практичній діяльності, учасникам були запропоновані ситуаційні задачі максимально наближені до

Рис. 1. Рівень знань до та після проведеного тренінгу

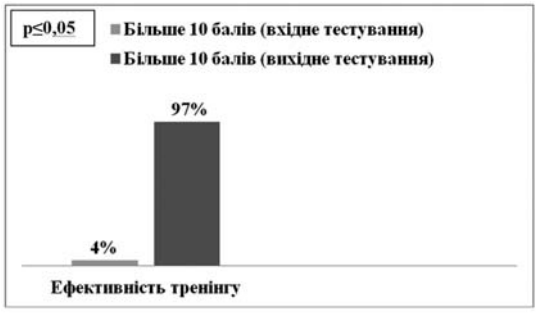


Рис. 2. Ефективність тренінгових занять

реальних життєвих ситуацій, де учасники тренінгу мали можливість застосувати нові знання і навики щодо ефективного консультування пацієнтів.

Семінар №2 (тема: «Скринінг і менеджмент компонентів метаболічного синдрому» проходив у формі клінічного розбору пацієнта за активного використання методики «мозкового штурму». Крім того, з метою трансформації теоретичної інформації в практичні дії, тренером була застосована методика демонстрації. Систематизований виклад матеріалу дозволив надзвичайно легко засвоювати достатньо великий обсяг інформації. Крім того, до уваги учасників була представлена розроблена нами комп'ютерна програма (веб-сайт) «Калькулятор профілактики і скринінгу», що дозволяє лікарю шляхом введення основних параметрів пацієнта (вік,стать,зріст,вага) та кількох уточнюючих запитань (пов'язаних із курінням, вживанням алкоголю та сексуальною активністю),отримати чіткі алгоритми і рекомендації високого рівня доказовості щодо основних моментів профілактики та скринінгу певних захворювань у конкретного пацієнта.

Семінар №3 (тема: «Доказові принципи призначення раціональної статинотерапії пацієнтів із серцево-судинними ризиками») проходив у формі розбору клінічної задачі з поясненнями та інтерактивним поданням матеріалу і наступним розподілом учасників на малі групи, що дало змогу залучитися лікарям до диференційної діагностики різноманітних клінічних випадків.

Після проведених практичних семінарів до уваги всіх учасників було подано ще одну інтерактивну лекцію за темою «Менеджмент артеріальної гіпертензії та її ускладнень» з використанням методик мозкового штурму, ситуаційних задач, після чого проведено вихідне тестування.

Наприкінці тренінгового дня був проведений зворотній зв'язок з метою обговорення позитивних та негативних моментах тренінгу. Кожен мав можливість висловити свої враження, пропозиції та виділити моменти, які були новими та найбільш цікавими особисто для нього.

За результатами тренінгу, середній результат вхідного тестування становив 5,9 балів (29,5 % правильних відповідей). Таким чином, рівень знань медпрацівників до тренінгу був нижче середнього, а отже вибрана нами тематика семінарів була вкрай актуальною.

Середній результат вихідного тестування становив 15,0 балів (75 % правильних відповідей). Отже, рівень знань учасників зріс на 45,5% (на 9,1 правильних відповідей більше) (**рис. 1**).

Кількість медпрацівників, які правильно відповіли на половину тестових запитань (отримали 10 та більше балів) на вхідному тестовому контролі становила 19 осіб (3,6 %), на вихідному контролі 97% учасників дали більше половини правильних відповідей.

Таким чином, після пройдених семінарів-тренінгів майже всі учасники тренінгу мали рівень знань вище середнього (**рис. 2**).

Висновки

1. Вхідний рівень знань лікарів за тематикою тренінгів становив 5,9 балів, що є показником нижче середнього, і водночас підтверджує актуальність вибраної тематики тренінгу.
2. Приріст середнього балу після проходження тренінгу становив 45,5%.
3. Після проходження тренінгів 97 % медпрацівників мали рівень знань вище середнього, що свідчить про високу ефективність тренінгових занять.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи високу ефективність тренінгових занять, доцільно рекомендувати використовувати їх у системі підготовки і навчання сімейних лікарів, фельдшерів та медичних сестер.

References

1. Gurevich RS, Kademiya MYu, Kozyar MM. *Informatsiyno-komunikatsiyni tekhnologiyi v profesiyniy osviti maybutnikh fakhivtsiv.* Za red. chlen-kor. NAPN Ukrayini Gurevicha RS. Lviv : LDU BZhD, 2012. 380 s. [Ukrainian].

2. Kademiya MYu, Kozyar MM, Rak TYe. *Informatsiyno-komunikatsiyni tekhnologiyi navchannya: Clovnik-glosariy*. Lviv : SPOLOM, 2011. 136 s. [Ukrainian].
3. *Entsiklopediya osviti*. Akademiya pedagogichnikh nauk Ukrayini : Za red VG Kremen. K : Yurinkom Inter, 2008. 1040 s. [Ukrainian].
4. Polat ES, Bukharkina MYu, Moiseeva MV, Petrov AE. *Novye pedagogicheskie i informatsionnye tekhnologii v sisteme obrazovaniya: uchebnoe posobie dlya studentov pedagogicheskikh vuzov i sistemy povysheniya kvalifikatsii pedagogicheskikh kadrov*. Pod red ES Polat. 2-e izd. M : Izdat. tsentr «Akademiya», 2005. 272 s. [Russian].
5. Furs M. V. Interaktivnye formy obucheniya – sredstvo povysheniya urovnya professionalnoy podgotovki studentov. *Vestnik vysshey shkoly*. 2011 Noyabr; 10: 29. [Russian].
6. Steimle Y., Gurevych I. Muhlhauser M. *Notetaking in Universite Corses and its Implications on e-learning Systems*. In: Tagungsband der 5.e. Learning Fachtagung Informatik, Siegen, Germany. p. 45-56.

УДК 378.091.313

ГИБРИДНОЕ ОБУЧЕНИЕ И ТРЕНИНГИ КАК ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ОБУЧЕНИЯ В НАУЧНО-ТРЕНИНГОВОМ ЦЕНТРЕ СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ И ДОВРАЧЕБНОЙ ПОДГОТОВКИ

Шушман И. В., Колесник П. О., Кенез Е. Я.

Резюме. В статье приведена информация об инновационных методах обучения и эффективности тренинговых занятий в системе подготовки семейных врачей, фельдшеров и медсестер. Согласно полученным результатам, исходный уровень знаний по выбранной тематике у более трети медицинских работников был меньше среднего уровня. Тренинги, как практическая методика подготовки семейных врачей, фельдшеров и медсестер, дают почти 100% результат усвоения информации.

Ключевые слова: тренинговый центр, гибридное обучение, тренинг, семейная медицина.

UDC 378.091.313

Hybrid Learning and Trainings as Innovate Teaching Methods Scientific Training Center of Family Medicine and Pre-Medical Training

Shushman I. V., Kolesnik P. O., Kenez E. Ya.

Abstract. The purpose of the article is to examine innovate teaching methods and the effectiveness of training sessions in education of family physicians, medical assistants and nurses. According to the results the initial level of knowledge towards current topic among medical workers is less than average level. Training as a practical method of family doctors', medical assistants' and nurses' education gives almost 100% result of information assimilation.

Taking into consideration primary health care system in Ukraine developmental dynamics, based on the principles of Family Medicine, it is necessary to implement the innovative teaching methods, in particular hybrid (hybrid) learning. The notion "hybrid learning" is commonly used nowadays to describe the combination of online learning, traditional and self-learning.

According to world data on the various forms of learning effectiveness, classical lecture presentations have the lowest percentage of assimilation, namely 5%; the most effective are individual learning (90%) and practical actions (75%).

Training is a form of group work, which ensures active participation and creative interaction of participants among themselves and the teacher. Conducting training for FD's significantly differs from the lectures format, seminars and practical classes accepted at higher educational institutions and can increase the efficiency of presentation and mastering of practical knowledge by GPs doctors.

As a form of pedagogical influence training primarily involves the use of active methods of group work: "brainstorming", work in small groups, demonstration, situational tasks, role games, feedback.

Innovative methods of active learning are used to train and develop creative thinking, to develop required practical skills and competences. Training is a carefully planned process of providing or refreshing knowledge, working out skills and abilities, changing or updating certain attitudes and beliefs.

Training "Improving health at the service of people in the Transcarpathian region" organized by the World Bank project for doctors, medical assistants and nurses called "Evidence-based steps for the prevention, screening and management of cardiovascular risks in practice of a family doctor" can be a good example of teaching and methodical work of the training center.

In order to evaluate the effectiveness of trainings and assess the level of knowledge of family physicians and nurses of Transcarpathian region, we conducted in-and out-testing. MCQ's included 20 questions that were

relevant to the training topic, had 4 answers and only one was correct. The correct answer was evaluated as one point, respectively; the maximal number of points was 20. Questions at the beginning and at the end of the training were identical. Statistical data processing, including the definition of the T-test, was conducted using the Microsoft Excel 2007 program.

20 trainings were hold. The total number of persons who took part in trainings was 522 people, including 332 family physicians, 20 assistant physicians and 170 nurses.

The purpose of our trainings was to assess the level of knowledge and assimilation of material by family doctors, nurses and doctors assistants through trainings.

As a result, input level of knowledge of doctors towards the topic of training was 5.9 points, which is below the average and at the same time confirms the relevance of the selected topics. The average score after training increase to 45.5%. After training, 97% of health workers had higher level of knowledge than average. Such result indicates high effectiveness of trainings.

Taking into account high efficiency of trainings it is advisable to recommend using them in system of family doctors', medical assistants' and nurses' preparation.

Keywords: training center, hybrid learning, training, family medicine.

Стаття надійшла 07.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI:10.26693/jmbs02.03.182
УДК 611.843+616-08-07+611.08

Довга Н. З., Геращенко С. Б., Дєльцова О. І.

ВПЛИВ 2-ЕТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГІДРОКСИПІРИДИНУ СУКЦИНАТУ НА СІТКІВКУ ОКА ПРИ КОРЕКЦІЇ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНОЇ РЕТИНОПАТІЇ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Івано-Франківський національний медичний університет

deltsova44@gmail.com

В експерименті 72 білим щурам внутрішньоочеревинно вводили паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу 4 рази, сумарна доза – 8 мг/кг, після чого 48 тваринам вводили внутрішньоочеревинно 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат (армадін) у дозі 10 мг/кг (у контролі 24 щура отримували внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій). Встановлено, що при корекції паклітаксел-індукованої ретинопатії армадіном морфометричні показники (товщина сітківки загалом та її шарів) від 1-ї до 28-ї доби виявляють стабільну тенденцію до нормалізації, що вказує на поліпшення її морфофункціонального стану, відновлення шару паличок і колбочок, наближення товщини інших шарів до показників контролю. Від 60-ї доби починається нівелювання позитивного впливу армадіну на сітківку, що проявляється поступовим зменшенням товщини шару паличок і колбочок, зовнішнього ядерного, сітчастого і гангліонарного шарів. На 120-у добу в зовнішньому та внутрішньому ядерних шарах, шарі нервових волокон виявляються ознаки набряку. Товщина сітківки збільшується.

Ключові слова: паклітаксел, ретинопатія, армадін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної теми ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» «Морфо-функціональна характеристика уражень центральної і периферійної нервової систем, органів чуття, викликаних хіміопрепаратами, що застосовуються для лікування онкологічних захворювань, та розробка схем нейропротекторної терапії», № держ. реєстрації 0117U000672.

Вступ. Офтальмопатії як прояв побічної дії хіміопрепаратів групи таксанів, що широко використовуються для лікування онкологічних хворих, привертають усе більшу увагу [5]. Автори повідомляють про порушення зору під час або після отримання курсу паклітакселу [4], яке проявляється таким ускладненням як кістозна макулопатія [7]. В останній час за допомогою методу оптичної когерентної томографії встановлено, що у хворих після припинення системної антибластомної хіміотерапії паклітакселом сітківка значно стоншується і залишається такою протягом 3 місяців [2]. У зв'язку з вищезазначеним, питання запобігання або корекції негативного впливу паклітакселу набуває все більшої актуальності [3]. На думку дослідників, проблему ретинотоксичності, викликаної хіміотерапією, слід розглядати в загальному контексті нейротоксичності, що сприятиме розробці новітніх нейропротекторних стратегій [6].

Мета дослідження – вивчити морфометричні показники сітківки при паклітаксел-індукованій ретинопатії за умов корекції 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинатом.

Матеріал і методи дослідження. В експерименті 80 рандомбредним білим щурам масою 150-200 г внутрішньоочеревинно вводили паклітаксел (Actavis, Румунія) у дозі 2 мг/кг маси тіла через одну добу 4 рази, сумарна доза – 8 мг/кг за методом R.S. Polomano et al. [1], після чого тварин рандомізували на I (48 тварин) і II (32 тварин) дослідні групи. У I дослідній групі тваринам вводили внутрішньоочеревинно 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридина сукцинат (Армадін, виробництво ТОВ Науково-виробнича фірма "Мікрохім", Україна) у дозі 10 мг/кг в 0,5 мл води для ін'єкцій. У контрольній групі тварини отримували внутрішньоочеревинно воду для ін'єкцій еквівалентного

об'єму. 2-етил-6-метил-3-гідроксипіридину сукцинат – мембранопротектор, антиоксидант, належить до засобів, що впливають на нервову систему. У нормі морфометричні показники визначили на 10 інтактних тваринах.

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).

Матеріал для дослідження (очні яблука) забирали через 1, 7, 14, 21, 27, 60, 90 і 120 діб після останнього введення препарату. Шматочки фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і поміщали в парафін за загальноприйнятими методами. Після забарвлення гематоксиліном і еозином зрізи розглядали під мікроскопом і вимірювали товщину сітківки та її окремих шарів. Для вимірювання використовували програмне забезпечення UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 3) в інтерактивному режимі з застосуванням мікроскопа Axioskop та цифрової камери Toupcam UHCCD5100KPA з програмним забезпеченням ToupView виробництва Touptek Photonics Co. Ltd. Аналізатор зображень калібрували за допомогою тестового зразка "МИРА" (ГК 7.216.028-01, виробництво НДІ "Квант").

Для статистичної обробки використовували електронні таблиці Microsoft Excel 2000 та програми Biostat і STATISTICA for Windows.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що в інтактних тварин (норма) товщина шару паличок і колбочок становить (22,64±0,19) мкм, зовнішнього ядерного – (40,98±0,24) мкм, зовнішнього сітчастого – (6,08±0,09) мкм, внутрішнього ядерного – (18,92±0,16) мкм, внутрішнього сітчастого – (28,04±0,25) мкм, гангліонарного – (5,33±0,06) мкм, нервових волокон – (3,02±0,08) мкм. Загалом товщина сітківки досягає (125,01±0,15) мкм. У групі контролю морфометричні показники сітківки в усі терміни спостережень достовірно не відрізнялись від параметрів інтактних тварин.

Через 1 добу після припинення введення армадіну (11 діб після останнього введення паклітакселу) шар паличок і колбочок має рівномірну товщину (**рис. 1**).

Між зовнішніми сегментами фоторецепторних нейронів трапляються розширення. При морфометричному дослідженні відзначено його потовщення до (16,97±0,24) мкм, тоді як у тварин II групи товщина цього шару становила (10,15±0,15) мкм, p<0,05. Зовнішній ядерний шар містить набряклі ділянки між групами ядер і має товщину (30,86±0,27) мкм, тоді як у тварин II групи – (32,95±0,21) мкм, p>0,05. Зовнішній сітчастий шар потовщав до (6,40±0,13) мкм, проти (4,06±0,07) мкм у тварин II групи, p<0,05. Сюди з

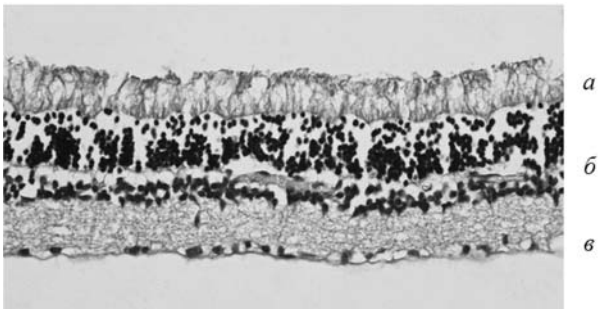


Рис. 1. Рівномірна ширина шару паличок і колбочок (*а*), переміщення ядер фоторецепторних нейронів у зовнішній сітчастий шар (*б*), стоншення гангліонарного шару (*в*) і набряк його нейронів. Термін досліду – 1 доба після останнього введення армадіну. Мікрофотографія. Заб.: гематоксилін і еозин. Зб.: х288

зовнішнього ядерного шару перемістилися ядра фоторецепторних нейронів. Товщина внутрішнього ядерного шару становила (22,79±0,28) мкм, що на 8,8% більше, ніж у тварин без корекції, p>0,05. Внутрішній сітчастий шар рівномірно заповнений сітчастими структурами і розширений до (38,48±0,32) мкм – на 5,5%, порівняно з тваринами II групи, p>0,05. Між відростками нейронів трапляються пухирі невеликих розмірів. Гангліонарний шар став тоншим на 45,1%, проти показника II групи, p<0,05. Нейрони в ньому розташовуються нерівномірно групами в один ряд із широкими проміжками між ними. Ядра окремих гангліонарних нейронів втратили округлість, а їхня нейроплазма набрякла. Шар нервових волокон став товстішим на 18,59%, p<0,05. Товщина сітківки, загалом, була на 0,9% меншою від показника тварин II групи, складаючи, відповідно (121,66±0,23) мкм і (122,76±1,17) мкм, p>0,05.

Морфометрична картина при 7-денному терміні досліду показала, що найбільші зміни виявлені в шарі паличок і колбочок. Поверхня, обернена до пігментного шару, рівна. Переміщення ядер із зовнішнього ядерного шару сюди трапляються рідко. Товщина шару паличок і колбочок зросла до (20,01±0,13) мкм, проти (9,81±0,09) мкм у тварин II групи, p<0,05, за рахунок видовження зовнішніх сегментів фоторецепторних клітин. Зовнішній ядерний шар розширився до (36,44±0,15) мкм (на 16,32% від 1-ї доби експерименту). У цьому шарі ядра фоторецепторних клітин розміщуються нещільно. Зовнішній сітчастий шар має нечіткі контури через те, що до нього переміщуються нейрони з сусідніх шарів, він став дещо вужчим – (6,29±0,07) мкм, порівняно з 1-ю добою – (6,40±0,13) мкм, p>0,05. Внутрішній ядерний і гангліонарний шари розширилися, порівняно з попереднім терміном досліду. Нейрони цих шарів містять великі округлі ядра. Внутрішній сітчастий шар звузився до (32,72±0,15) мкм, порівняно з попереднім терміном. Товщина сітківки зросла до (137,11±0,69) мкм, тоді як у тварин II групи величина

цього показника зменшилася, порівняно з попереднім терміном досліду.

14-а і 21-а доби виявили в динаміці поступові кроки в напрямку стабілізації і нормалізації морфофункціонального стану сітківки. Особливо це помітно в шарі паличок і колбочок, товщина якого становила, відповідно, (21,30±0,27) мкм і (24,60±0,35) мкм; у зовнішньому ядерному –(39,76±0,41) мкм і (40,01±0,53) мкм; у внутрішньому ядерному – (20,47±0,23) мкм і (20,24±0,57) мкм і гангліонарному – (10,11±0,19) мкм і (8,16±0,37) мкм шарах сітківки. Товщина сітківки тварин I групи склала, відповідно, (136,02±0,08) мкм і (136,32±0,18) мкм, проти (111,56±0,78) мкм і (113,60±0,54) мкм при некоригованій ретинопатії, p<0,05.

На 27-у добу односпрямованості змін не спостерігали, хоча показники товщини шарів сітківки незначно відрізнялися від норми (**рис. 2**). Так, товщина шарів паличок і колбочок, зовнішнього ядерного і сітчастого, внутрішнього сітчастого, нервових волокон зменшувалися, а внутрішнього ядерного і гангліонарного почали зростати. Товщина сітківки зменшилася до (131,53±0,18) мкм), у тварин II групи – (116,26±0,92), у нормі – (125,01±0,15) мкм.

Позитивний вплив армадіну проявлявся у зростанні впорядкованості розташування зовнішніх сегментів паличок і колбочок; зменшення деформації ядер дво- і багатополюсних нейронів; у зовнішньому сітчастому шарі частіше виявлялися горизонтальні нейрони, а у внутрішньому сітчастому – амакринні. У внутрішньому судинному сплетенні сітківки, яке розташовується між гангліонарним шаром і шаром нервових волокон, визначалися капіляри.

Із 60-ї до 90-ї доби експерименту вектор морфометричних змін сітківки тварин II дослідної групи прямує до зменшення показників товщини її шарів, окрім зовнішнього і внутрішнього сітчастого. Товщина шару паличок і колбочок складає, відповідно, (21,62±0,16) мкм і (20,38±0,15) мкм; зовнішнього ядерного – (38,49±0,19) мкм і (36,09±0,14) мкм; внутрішнього ядерного – (20,69±0,14) мкм і (17,79±0,19) мкм; гангліонарного – (9,71±0,11) мкм і (8,92±0,09) мкм. Загалом, товщина сітківки зменшилася від (125,76±0,14) мкм на 60-у добу до (123,89±0,13) мкм на 90-у добу. Водночас, товщина зовнішнього сітчастого зросла від (5,97±0,11) мкм на 60-у добу до (6,36±0,07) мкм на 90-у добу. У тварин із некоригованою паклітаксел-індукованою ретинопатією товщина зовнішнього ядерного шару, навпаки, зростає від 60-ї до 90-ї доби на 6,37%; зовнішнього сітчастого – на 6,96%; внутрішнього ядерного – на 11,85%; внутрішнього сітчастого – на 11,51%. Натомість, залишаються вірогідно стоншеними шари паличок і колбочок, гангліонарний і нервових волокон. Загалом, товщина сітківки тварин II групи зменшилася від (137,02±1,34) мкм на 60-у добу до (112,06±0,64) мкм на 90-у добу, p<0,05.

На 120-у добу після останнього введення армадіну, порівняно з 90-ю добою, триває зменшення товщини шару паличок і колбочок; зовнішній ядерний змінився незначно; зовнішній і внутрішній сітчасті, гангліонарний стоншилися; внутрішній ядерний і шар нервових волокон – розширились. Товщина сітківки при цьому дещо зросла до (128,66±0,24) мкм. Збільшення товщини сітківки відбулося, головним чином, за рахунок набряку внутрішнього ядерного шару (**рис. 3**).

Виявлені морфологічні прояви позитивного впливу армадіну на сітківку пов'язані, ймовірно, із фармакологічними властивостями препарату, який є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором, чинить антигіпоксичну дію, покращує мікроциркуляцію та реологічні властивості крові; спричиняє посилення компенсаторної активації аеробного гліколізу та зниження ступеня пригнічення окисних процесів у циклі Кребса в умовах гіпоксії з підвищенням вмісту аденозинтрифосфату (АТФ) і креатинфосфату, активацію енергосинтезувальних функцій мітохондрій, стабілізацію клітинних мембран [8]. Отримані нами результати підтверджують думку

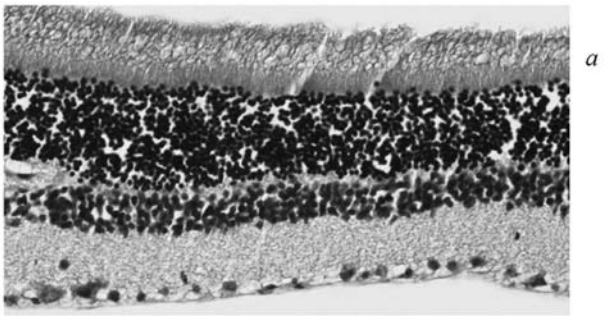


Рис. 2. Упорядкованість розташування зовнішніх сегментів паличок і колбочок (а), округлість ядер дво- і багатополюсних нейронів сітківки. Термін досліду – 27 діб після останнього введення армадіну. Мікрофотографія. Заб.: гематоксилін і еозин. Зб.: х288

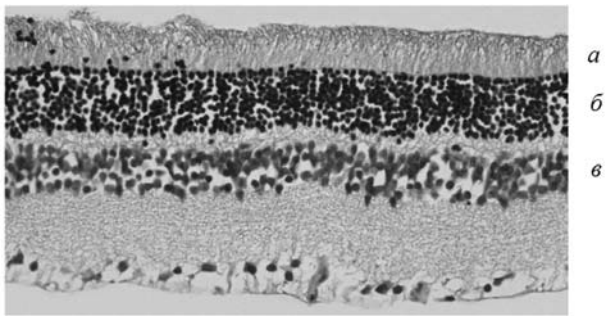


Рис. 3. Зменшення товщини шару паличок і колбочок (а), набряк зовнішнього (б) і внутрішнього (в) ядерних шарів. Термін досліду – 120 діб після останнього введення армадіну. Мікрофотографія. Заб.: гематоксилін і еозин. Зб.: х288

про те, що Армадін (Мексидол) сприяє збереженню гангліонарних клітин сітківки та волокон зорового нерва при прогресуючій нейропатії, наслідками якої є хронічна ішемія і гіпоксія.

Таким. чином, застосування армадіну в схемах хіміотерапії з використанням паклітакселу може сприяти збереженню функції сітківки і зорового нерва, що, однак, потребує подальших експериментальних та клінічних досліджень.

Висновки

1. Корекція армадіном паклітаксел-індукованої ретинопатії показала, що морфометричні показники (товщина окремих шарів і сітківки загалом) у терміни від 1-ї до 28-ї доби виявляють стабільні показники поліпшення морфо-функціонального стану сітківки – відновлення шару паличок і колбочок, наближення показників товщини інших її шарів до показника норми.
2. Від 60-ї доби починається поступове нівелювання позитивного впливу армадіну на сітківку, що проявляється поступовим зменшенням товщини шару паличок і колбочок, зовнішнього ядерного і сітчастого та гангліонарного шарів.
3. На 120-у добу в зовнішньому та внутрішньому ядерних шарах, шарі нервових волокон виявляються ознаки набряку. Товщина сітківки збільшується.

Перспективи подальших досліджень. Застосування армадіну як мембранопротектора і антиоксиданта в якості нейропротектора в експерименті продемонструвало його позитивний вплив на морфофункціональний стан сітківки ока, що дозволяє прогнозувати доцільність використання препарату з метою запобігання або зниження вираженості паклітаксел-індукованої ретинопатії в клініці.

References

1. Polomano RC, Mannes FJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat prodiced by the chemotherapeutic drug, Paclitaxel. *Pain*. 2001; 94 (3): 293-304.
2. Bakbak B, Gedik S, Koktekir BE, Yavuzer K, Tulek B, Kanat F, Pancar E. Assessment of ocular neurotoxicity in patients treated with systemic cancer chemotherapeutics. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014; 33 (1): 7-10. DOI: 10.3109/15569527.2013.787087.
3. Ishibashi T. Comprehensive strategy for retinal neuroprotection. Challenging the clinical application. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 2012; 116 (3): 165-98.
4. Ito S, Okuda M. A case of cystic maculopathy during paclitaxel therapy. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. 2010; 114 (1): 23-7.
5. Modi D, Dubovy SR. Non-leaking Cystoid Maculopathy Secondary to Systemic Paclitaxel. *Ophthalmic Surg Lasers Imag Retina*. 2013; 44 (2): 183-6. DOI: 10.3928/23258160-20130218-01
6. Park SB, Krishnan AV, Lin CS, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr Med Chem*. 2008; 15 (29): 3081-94.
7. Rahimy E, Sarraf D. Cystoid macular edema secondary to nanoparticle albumin-bound Paclitaxel therapy. *Ophthalmic Surg Lasers Imag Retina*. 2013; 44 (2): 187-9. DOI: 10.3928/23258160-20130212-02.
8. Digital resource: http://compendium.com.ua/akt/77/523/mexidolum.

УДК 611.843+616-08-07+611.08

ВЛИЯНИЕ 2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИНА СУКЦИНАТА НА СЕТЧАТКУ ГЛАЗА ПРИ ПАКЛИТАКСЕЛ-ИНДУЦИРОВАННОЙ РЕТИНОПАТИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Довга Н. З., Геращенко С. Б., Дельцова Е. И.

Резюме. В эксперименте 72 белым крысам внутрибрюшиннно вводили паклитаксел (Actavis, Румыния) в дозе 2 мг/кг массы тела через одни сутки 4 раза, суммарная доза - 8 мг/кг, после чего 48 животным вводили внутрибрюшинно 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (Армадин) в дозе 10 мг/кг (в контроле 24 крысы получали внутрибрюшинно воду для иньекций). Установлено, що при коррекции армадином паклитаксел-индуцированной ретинопатии морфометрические показатели (толщина слоев и сетчатки в целом) от 1 сут до 28 сут выявляют стабильные показатели улучшения морфо-функционального состояния сетчатки – восстановление слоя палочек и колбочек, приближение показателей других слоев сетчатки к норме. От 60 сут начинается нивелирование положительного влияния армадина на сетчатку, что проявляется постепенным уменьшением толщины слоя палочек и колбочек, наружного ядерного, сетчатого и ганглионарного слоев. На 120 сут в наружном и внутреннем ядерных слоях, слое нервных волокон выявляются признаки отека. Толщина сетчатки увеличивается.

Ключевые слова: паклитаксел, ретинопатия, армадин.

UDC 611.843+616-08-07+611.08

The Effect of 2-Ethyl-6-Methyl-3-Hydrooxypyridine Succinate in Correcting Paclitaxel-Induced Retinopathy

Dovga N. Z., Geraschenko S. B., Deltsova O. I.

Abstract. In the run of experiment 72 white rats received intraperitoneal injections of Paclitaxel (Actavis, Romania) dosed 2 mg/kg of body weight, 4 times every 24 hours; the total dosage equaled 8 mg/kg. The following step was to inject 48 animals with 2-ethyl-6-methyl-3-hydrooxypyridine succinate (Armadin) at the dosage of 10 mg/kg of body weight (the control group of animals received intraperitoneal injections of water for injection). We have found out that the Armadin correction of Paclitaxel-induced retinopathy improves the morphometric indexes (the thickness of layers and retina) from the 1st to the 28th day: the layer of rods and cones is renovated; other layers are close to norm indexes. On the first day after the terminaton of Armadin injections the layer of rods and cones has even thickness and has become thicker up to (16,97±0,24) mkm, while in the control group the layer in question was (10,15±0,15) mkm, $p<0,05$ thick.

In 7 days time the layer thickness grew to be (20,01±0,13) mkm versus the thickness in the control group, which was (9,81±0,09) mkm, $p<0,05$. The thickness of retina increased to (137,11±0,69) mkm, while it decreased in the control group.

On the 15th and the 21st days the changes towards stabilizing and normalizing of the morpho-functional state of retina, especially in the layer of rods and cones, whose thickness grew to (21,30±0,27) mkm and (24,60±0,35) mkm. The thickness of the outer nuclear layer was (39,76±0,41) mkm and (40,01±0,53) mkm; the inner nuclear layer became (20,47±0,23) mkm and (20,24±0,57) mkm; ganglionic layer equaled to до (10,11±0,19) mkm and (8,16±0,37) mkm. These indexes were close to norm.

On the 28th day the general tendency of changes was not so unanimous as before. The thickness indexes differed consistently from norm. The retina thickness dropped to (131,53±0,18) mkm, while in the control group it was (116,26±0,92), and the norm was (125,01±0,15) mkm. To positive changes we may refer the orderly location of the outer segments of rods and cones; the roundness of nuclei in two- and multipolar neurons; the outer plexiform layer contained horizontal neurons, and the inner plexiform layer contained amacrine cells. We also observed more capillaries in the inner retinal plexus between ganglionic and optic fiber layers.

Starting from Day 60 the positive effect of Armadin decreases, the retina layer morhometric indexes, except for the inner and outer plexiform layers, get thinner both in the experiment and in the control group.

On Day 120 the inner and outer nuclear layers as well as the optic fiber layer reveal the signs of swelling. The retina thickness grows.

The morphological changes discovered may be caused by the pharmacological properties of Armadin, namely, the inhibition of free radical processes, protection of membranes, antihypoxic effect, improvement of blood microcirculation and its rheological properties. The results obtained in the run of the experiment confirm that Armadin (syn. Mexidol) contributes to preserving ganglionic cells of the retina and optic nerve fibers in progressing neuropathy whose results would be chronic ischemia and hypoxia. Applying Armadin in Paclitaxel-containing chemotherapies may help preserve the functions of retina and optic nerve, which requires further research.

Keywords: Paclitaxel, retinopathy, Armadin.

Стаття надійшла 21.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.187
УДК 612.1:612.6

Луценко О. І.

ВПЛИВ МОРФОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ НА РІВНІ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ В МОЛОДИХ ЖІНОК

Глухівський національний педагогічний університет імені Олександра Довженка, Глухів, Україна

olena85lutsenko@gmail.com

У 77 жінок віком 18-19 років досліджували рівні артеріального тиску та вплив на них морфологічних факторів у стані спокою лежачи, при ортопробі та психо-емоційному навантаженні. Так встановлено, що в стані спокою та при психо-емоційному навантаженні в жінок були наявні зміни в рівнях АТ середнього в овуляторній (II) та лютеїновій (III) фазах ОЦ у порівнянні з фолікуліновою (I) фазою. Аналізуючи гістограму розподілу відносної маси м'язового компоненту в здорових молодих жінок встановлено декілька типологічних груп: з низьким – менше 37,25%, середнім – від 37,25% до 38,25% та високим – понад 38,25% рівнем компоненту. Виявлено зміни середнього тиску в овуляторній (II) та лютеїновій (III) фазах ОМЦ у порівнянні з фолікуліновою (I) фазою у жінок з різним рівнем м'язового компоненту в стані спокою лежачи та при ортопробі.

Ключові слова: артеріальний тиск, овариально-менструальний цикл, типологія, м'язовий компонент.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в відповідності до затверджених планів науково-дослідної роботи Черкаського національного університету імені Богдана Хмельницького «Індивідуальні особливості хвильової структури серцевого ритму у жінок», № державної реєстрації 0112U000722.

Вступ. Людина як біологічний вид має високий рівень морфологічної та функціональної мінливості [20]. Дослідженню закономірностей вікової та статевої мінливості присвячена велика кількість робіт [6, 19, 14, 13].

У процесі росту й розвитку організму істотно змінюються можливості серцево-судинної системи, оптимізується співвідношення між центральною і автономною регуляцією серцевого ритму, вдосконалюються складні механізми контролю серцевої діяльності [20].

Багато досліджень вказують на наявність зв'язку між фізичним розвитком і показниками функціонування серцево-судинної системи (ССС) – частотою серцевого скорочення (ЧСС), систолічним (САТ) і діастолічним (ДАТ) артеріальним тиском. Так у роботах [7, 13] показано наявність достовірного позитивного зв'язку між параметрами фізичного розвитку й артеріального тиску. Є також відомості про виявлення цих значень показника симпато-парасимпатичного балансу (LF/HF) у осіб з ожирінням у порівнянні з контрольною групою з ІМТ (індекс маси тіла) у межах фізіологічної норми [6]. У той же час питання характеру цих зв'язків і прогнозу оцінки здоров'я мають дискусійний характер. Питання взаємозв'язку морфологічних показників із артеріальним тиском у здорових молодих жінок є практично не вивченими та характер такого зв'язку майже не встановлено.

Мета дослідження – встановити вплив морфологічних факторів на рівні артеріального тиску в молодих жінок у різні фази овариально-менструального циклу.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1994-2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Вимірювання проведено на 77 жінках віком 18-19 років за умов наближених до стану основного обміну в положеннях лежачи, при ортопробі та при проведенні тесту психо-емоційного навантаження за методикою М.В. Макаренка [4]. У кожної досліджуваної тестування проводили тричі: у фолікулінову (I), овуляторну (II), та лютеїнову (III) фази овариально-менструального циклу (ОМЦ). Визначення фаз циклу проводили за анамнезом, вимірюванням базальної температури та за допомогою набору струменевих тестів на овуляцію «Solo» (IND Diagnostic, Inc., Canada).

Систолічний ($АТ_с$) та діастолічний ($АТ_д$) артеріальний тиск вимірювали аускультативним методом

Короткова ртутним тонометром (Riester, Germany). Розрахунок середнього артеріального тиску ($АТ_{сер}$) здійснювали за формулою Hickkam.

Антропометричні показники вимірювали за методом В.В. Бунака [1] з врахуванням методичних рекомендацій Е.Г. Мартіросова [5] та В.Г. Ніколаєва [6]. Протокол дослідження включав вимірювання наступних показників: маси тіла, довжини тіла, окружності грудної клітки, товщини 7 шкірно-жирових складок. Використовували стандартні інструменти для вимірювання відповідних антропометричних показників. Товщина шкірно-жирових складок вимірювалась каліпером з постійним тиском 10 г/мм^2 під лопаткою, над трицепсом, біцепсом, на животі, грудях, передпліччі, стегні й гомілці. Розподіляли масу тіла на жировий, м'язевий та кістковий компоненти за формулами [5]. Ваго-ростове відношення оцінювали шляхом використання індексу маси тіла (ІМТ або індекс Кетле), що розраховувався за формулою: ІМТ = Маса (кг)/Довжину (м)^2, норма якого згідно класифікації ВООЗ складає 18,5 - 24,9 кг/м^2. Індекс Рорера (ІР або індекс густини тіла кг/см^3) рахували за формулою: ІР = Маса (кг)/Довжину (м)^3, норма якого складає 1,16-1,30 кг/м^3. Для визначення площі поверхні тіла, як одного з важливих показників фізичного розвитку, використовували формулу Ісакова [2, 5].

Усі результати антропометричного дослідження обраховані методами варіаційної статистики. Розраховували загальноприйняті показники: середнє арифметичне (M), середньоквадратичне відхилення (SD). Для визначення статистичної значимості різниць використовували параметричні критерії Фішера, t-критерій Стьюдента. Для ненормальних розподілів використовували критерій непараметричної статистики Мана-Уітні та для порівняння двох і більше незалежних вибірок проводили аналіз за Краскелом-Уолесом. Статистична обробка даних виконувалася за допомогою програми Statistica 6,0 for Windows і Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. Загальноприйнято, що артеріальний тиск є важливим гомеостатичним показником організму. У спокої лежачи значення $АТ_с$, $АТ_д$ та $АТ_{сер}$ дорівнювали відповідно 99,93±0,62 мм рт.ст., 64,43±0,43 мм рт.ст. та 76,13±0,40 мм рт.ст.. При ортопробі ці показники високодостовірно ($p<0,001$) збільшувались. Достовірне збільшення АТ порівняно із рівнями у положенні лежачи ($p<0,001$) спостерігали і при психо-емоційному навантаженні [8, 9, 15].

Одним з чинників, які можуть обумовлювати таку варіативність як рівнів, так і реактивності АТ у жінок у різних фазах ОМЦ та за різних умов, є їх морфологічні показники. Для з'ясування впливу морфологічних показників на рівні АТ був проведений факторний аналіз, за результатами якого було виділено три фактори з власними значеннями, що перевищували 1 (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Результати факторного аналізу морфометричних показників жінок (18-19 років) методом основних компонент з обертанням Biquartimax

Показники	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Окіл грудної клітки	**0,78**	0,08	0,00
Довжина тіла	0,01	-0,04	**-0,99**
Вага тіла	**0,97**	0,11	-0,05
Жировий компонент	**0,68**	**0,73**	-0,01
М'язовий компонент	**0,93**	0,09	-0,08
Кістковий компонент	0,53	**0,83**	0,00
Площа тіла	**0,95**	0,08	-0,06
Індекс Кетле	**0,95**	0,16	0,06
Індекс Рорера	**0,83**	0,17	0,12
Відносна вага жирового компоненту	0,23	**0,96**	0,01
Відносна вага м'язового компоненту	**-0,96**	-0,03	-0,04
Відносна вага кісткового компоненту	-0,12	**0,98**	0,04
Власні значення факторів	6,63	3,20	1,01
Частка загальної варіативності	**0,55**	**0,27**	**0,08**

Перший фактор, в основному, обумолений околом грудної клітки, вагою тіла, жирового компоненту, м'язового компоненту, площею тіла, індексами Рорера та Кетле, відносною вагою м'язового компоненту (факторні навантаження становили 0,78, 0,97, 0,68, 0,93, 0,95, 0,95, 0,83, -0,96 відповідно).

Другий фактор обумовлений жировим та кістковим компонентами, відносною вагою жирового та кісткового компонентів (факторні навантаження – 0,73, 0,83, 0,96, 0,98 відповідно).

Третій фактор обумовлений довжиною тіла. Його факторне навантаження становило – 0,99.

Таким чином аналізували особливості АТ у жінок із різним рівнем відносної ваги м'язового компоненту.

Аналіз гістограми розподілу відносної маси м'язового компоненту в здорових молодих жінок (**рис. 1**) показав, що існує декілька типологічних груп у досліджуваній вибірці. Тому виділили три групи: з низьким – менше 37,25%, середнім – від 37,25% до 38,25% та високим – понад 38,25%.

У **таблиці 2** представлені значення рівнів АТ за різних умов у жінок з різними значеннями м'язового компоненту. Так, у стані спокою лежачи ми відмітили достовірне зменшення $АТ_{сер}$ у крайніх

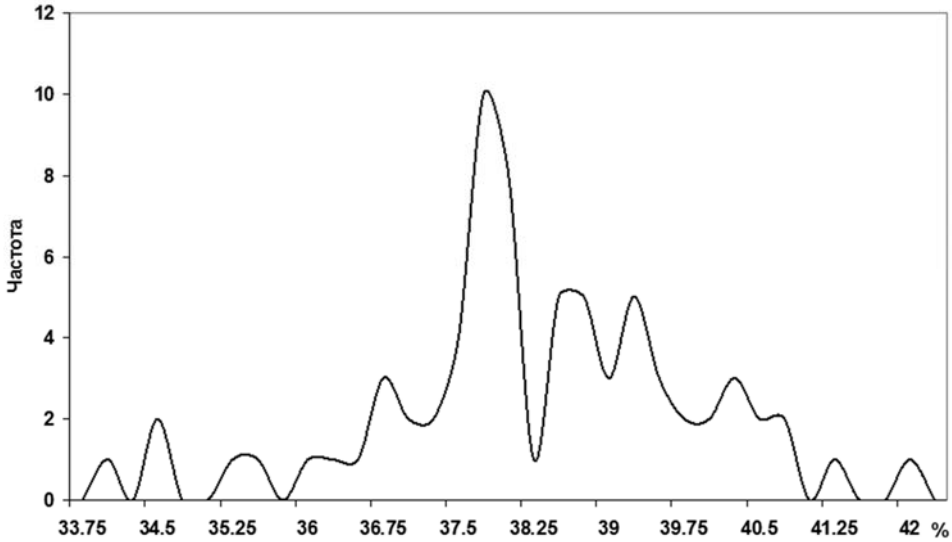


Рис. 1. Гістограма розподілу відносної маси м'язового компоненту в досліджуваній групі здорових молодих жінок

груп, а саме <37,25% та >38,25% (**табл. 2**). При переході в положення стоячи зміни відбувались у групі >38,25% за значеннями $АТ_С$ та $АТ_{сер}$. За умов психо-емоційного навантаження також спостерігали зміни у крайніх груп. Про тісний взаємозв'язок компоненту з тиском свідчать дослідження інших авторів [16, 19]

Встановлений нами та іншими авторами зв'язок морфометричних та гемодинамічних показників, дозволяє зробити припущення, що в осіб з крайніми типами значень м'язового компоненту спостерігається напруження у регуляції серцево-судинної системи.

Реактивність показників АТ при ортопробі була однаковою в осіб з різним рівнем м'язового компоненту. На психо-емоційне навантаження жінки з високим рівнем м'язового компоненту (більше 38,25%) мають менші зрушення АТ у порівнянні із жінками середніх значень МК. Так, при цьому, значення реактивності становили: $АТ_с$ – -4,20 мм рт.ст.; $АТ_д$ - -4,15 мм рт.ст.; $АТ_{сер}$ - -4,72 мм рт.ст. при м'язовому компоненті у 37,25-38,25% та $АТ_с$ - -3,58 мм рт.ст.; $АТ_д$ - -2,31 мм рт.ст. та $АТ_{сер}$ - -3,02 мм рт.ст. при рівні компоненту більше 38,25%.

На рівні АТ та їх реактивність суттєвий вплив можуть здійснювати функціональні перебудови в жіночому організмі в різних фазах ОМЦ (**рис. 2**).

У стані спокою лежачи рівні $АТ_с$ вірогідно збільшувались у II та III фазах у порівнянні з I: різниці між I та II фазами становили 0,39±0.21 кПа (p<0,05), а між I і III - 0,47±0.20 кПа (p<0,05). При ортопробі спостерігалось підвищення $АТ_с$ у I та II фазах, а у III – зміни не були статистично значимими. При цьому значення різниці $АТ_с$ у I-II - 0.35±0.12 кПа та I-III фазах становили 0,35±0,14 кПа.

Достойменно відомо, що підвищення рівня АТ відбувається за рахунок скорочення периферійних судин, і наслідком цього є півищення тиску в судинах нижніх кінцівок [3, 17]. Механізм компенсаторної реакції на ортопробу відбувається за рахунок змін активності барорецепторів у відповідь на зміну АТ, гальмування вагусного й посилення симпатичного впливу на серце й судини [12]. При психо-емоційному навантаженні рівнь $АТ_с$ у III фазі в порівнянні з I нівелювався (p<0,05). Значення різниць при цьому $АТ_с$ складала: 0,67±0,20 кПа (p>0,05) та 0,30±0,10 кПа відповідно.

Таблиця 2 – Рівні артеріального тиску у жінок з різним м'язовим компонентом

М'язовий компонент, %	$АТ_{сист}$, мм рт.ст.	$АТ_{діаст}$, мм рт.ст.	$АТ_{сер}$, мм рт.ст.
	лежачи		
менше 37,25%	100,33±1,16	65,11±0,96	76,90±0,91*
37,25-38,25%	98,83±1,03	63,58±0,78	74,98±0,60
більше 38,25%	100,89±1,06	64,89±0,64	76,85±0,67*
ортопроба			
менше 37,25%	105,78±1,46	67,11±0,83	80,00±0,84
37,25-38,25%	103,33±1,11	66,60±0,57	78,85±0,66
більше 38,25%	105,67±1,05*	67,41±0,62	80,16±0,61*
Психо-емоційне навантаження			
менше 37,25%	101,79±1,42	65,60±0,69	77,66±0,82*
37,25-38,25%	99,74±0,87	64,62±0,49	76,32±0,51
більше 38,25%	102,83±1,02*	65,83±0,61	78,17±0,61*

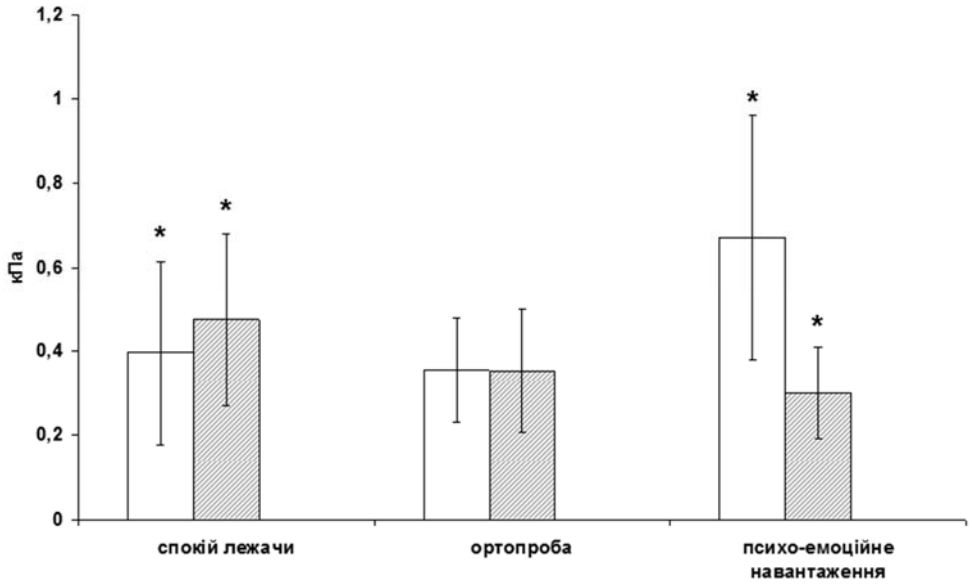


Рис. 2. Зміни середнього артеріального тиску (M±m) у овуляторній (II) та лютеїновій (III) фазах ОМЦ у порівнянні з фолікулярною фазою (I); * - p<0,05 у порівнянні з I

Отже, реакція артеріального тиску на таке навантаження характеризується певними особливостями та при цьому наявне підвищення рівня АТ в овуляторній і тим більше лютеїновій фазах ОМЦ у порівнянні з фолікулярною [18].

У жінок з різним рівнем м'язового компоненту встановили особливості АТ у різних фазах ОМЦ та за різних умов (**рис. 3**).

У стані спокою лежачи рівні АТ вірогідно збільшувалось у II фазі при рівні м'язового компоненту <37,25% і становив – 1,20 мм рт.ст. (p<0,05). При рівні компоненту у 37,25-38,25% достовірні зміни $АТ_{сер}$ спостерігали як у II так і III фазах їх значення відповідно складали: -0,07 мм рт.ст. та 0,37 мм рт.ст. (p<0,05). За умов збільшення рівня м'язового компоненту >38,25% достовірних змін $АТ_{сер}$ не спостерігалось в жодній фазі.

При ортопробі спостерігали наступне: при рівні компоненту <37,25% значення $АТ_{сер}$ становило -1,11 мм рт.ст. (p<0,05). При рівні компоненту у

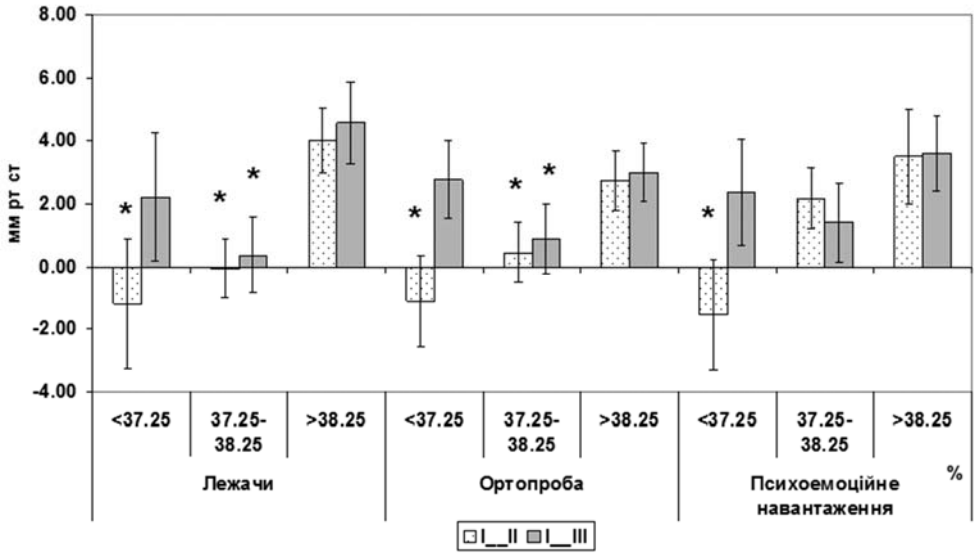


Рис. 3. Зміни середнього тиску в овуляторній (II) та лютеїновій (III) фазах овариально-менструального циклу в порівнянні з фолікуліновою фазою (I) у жінок з різним рівнем м'язового компоненту; * - p<0,05 у порівнянні з групою з відносною м'язовою масою > 38,25%

37,25-38,25% достовірні зміни $АТ_{сер}$ спостерігали як у II так і III фазах і їх значення відповідно складали: 0,457 мм рт.ст. та 0,90 мм рт.ст. ($p<0,05$). За умов збільшення рівня м'язового компоненту >38,25% достовірних змін $АТ_{сер}$ не спостерігалось.

При психо-емоційному навантаженні рівнь $АТ_{сер}$ змінювався лише у II фазі при рівні м'язового компоненту <37,25% порівняно з I. При цьому його значення становило -1,55. Отже, реакція артеріального тиску на таке навантаження характеризується певними особливостями та в усіх з них наявні зміни артеріального тиску в овуляторній і тим більше лютеїновій фазах ОМЦ у порівнянні з фолікулярною.

Достойменно відомо, що підвищення рівня АТ відбувається за рахунок скорочення переферійних судин, і наслідком цього є підвищення тиску в судинах нижніх кінцівок [8, 18, 11]. Механізм компенсаторної реакції на ортопробу відбувається за рахунок змін активності барорецепторів у відповідь на зміну АТ, гальмування вагусного і посилення симпатичного впливу на серце і судини [12]. Подібні пристосувальні зміни мають компенсаторний характер і, цілком ймовірно, сприяють підвищенню тиску при ортопробі.

Висновки

1. Встановлено, що в стані спокою та при психо-емоційному навантаженні в жінок були наявні зміни в рівнях АТ середнього у II та III фазах ОЦ у порівнянні з I фазою.
2. Аналіз гістограми розподілу відносної маси м'язового компоненту в здорових молодих жінок дозволив встановити декілька типологічних груп у досліджуваній вибірці.
3. Виявлено зміни середнього тиску у II та III фазах ОМЦ у порівнянні з I фазою у жінок з різним рівнем м'язового компоненту в стані спокою лежачи та при ортопробі.

Перспективним для подальших досліджень є вивчення залежності між рівнем м'язового, кісткового та жирового компонентів та реактивністю серцево-судинної системи жінок у різних фазах овариально-менструального циклу.

References

1. Bunak VV. *Antropometria*. Moscow: GUPN RSFSR; 1941. 364 s. [Russian].
2. Deryabin VE. *Morfologicheskaya tipologiya teloslozheniya muzhchin i zhenschin:* dis. ... doktora biol. nauk, Abstr. Dr. Sci. (Biol.). Moscow; 1993. 513 p. [Russian].
3. Kovalenko SO, Lutsenko OI. Osoblivosti tsentralnoyi gemodinamiki ta yiyi hvilovoyi strukturi u zhinok v stani spokoyu ti pri ortoprobi v rizni fazi ovarialno-menstrualnogo tsiklu. *Visnik problem biologiyi i meditsini*. 2013; 1 (98): 278-81. [Ukrainian].
4. Makarenko MV. Metodika provedennya obstezhen ta otsinki individualnih neyrodinamichnih vlastivostey vischoyi nervovoyi diyalnosti lyudini. *Fiziologichniy zhurnal*. 1999; 4 (45): 125-31. [Ukrainian].
5. Martirosov EG, Nikolaev DV, Rudnev OG. *Tehnologi i metodyi opredeleniya sostava tela cheloveka*. Moscow: izd-vo «Nauka»; 2006. 248 p. [Russian].
6. Nikolaev VG, Nikolaeva NN, Sindeeva LV, Nikolaeva LV. *Antropologicheskoe obsledovanie v klinicheskoy praktike*. Krasnoyarsk: Izd-vo OOO «Verso»; 2007. 173 p. [Russian].
7. Dimitriev DA, Saperova EV, Dimitriev AD, Karpenko YuD. Osobennosti funktsionirovaniya serdechno-sosudistoy sistemyi v raznyie fazyi menstrualnogo tsikla. *M: Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im IM Sechenova.* 2007; 93 (3): 300-5. [Russian].
8. Prokashko IYu. *Individualnogodichnaya dinamika fiziologicheskih funktsiy u lits zhenskogo pola*: avtoref. dis. … kand. med. nauk, Abstr. PhDr. (Biol.). Tomsk; 2005. 27 p. [Russian].
9. Furman YuM, Vasilenko DA, Ocheretna OL. Osoblivosti korelyatsiynih zv'yazkiv pokaznikiv variabelnosti sertsevogo ritmu z antropometrichnimi pokaznikami u pidlitkiv riznih somatotipiv. *Visnik morfologiyi*. 2008; 14 (1): 42-6. [Ukrainian].
10. Muscelli E, Emdin M, Natali A, Ele Ferrannini. Autonomic and hemodynamic responses to insulin in lean and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 6 (83): 2084-90. DOI: 10.1210/jcem.83.6.4878.
11. Bernardi L, Leuzzi S, Radaelli A, Johnston J, Sleight P. Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon. *Clin Sci. London*. 1994; 87 (6): 649-54.
12. Brunt VE, Miner Jennifer A, Kaplan Paul F, Halliwill John R, Strycker Lisa A, Minson Christopher T. Short-term administration of progesterone and estradiol independently alter carotid-vasomotor, but not carotid-cardiac, baroreflex function in young women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013; 1 (305/7): 1041-9. doi: 10.1152/ajpheart.00194.2013.
13. Capuano V, Bambacaro A, D´Arminio T, Vecchio G, Cappuccio L. Correlation between body mass index and others risk factors for cardiovascular disease in women compared with men. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2003; 4 (60): 295-300.
14. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol*. 2004; 3 (93): 381-5. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.09.065.

15. Kovalenko SO, LI Kudij, Lutsenko OI. Peculiarities of male and female heart rate variability. *Science and Education a New Dimension*. 2013; 1 (2-Issue 15): 17-20.
16. Jackson AS, Pollock ML, Ward A. Generalized equations for redicting body density of women. *Med Sci Sports Exerc*. 1980; 12: 175–82.
17. Mohrman DE, Heller LJ. *Cardiovascular Physiology*. New York: McGraw-Hill, Lange Medical Books; 2002. 257 p.
18. Princi T, Parco S, Accardo A, Radillo O, De Seta F, Guaschino S. Parametric evaluation of heart rate variability during the menstrual cycle in young women. *Biomed Sci Instrum*. 2005; 41: 340-5.
19. Ravisankar P, Madanmohan, Udupa K, Prakash ES. Correlation between body mass index and blood pressure indices, handgrip strength and handgrip endurance in underweight, normal weight and overweight adolescents. Indian *J Physiol Pharmacol*. 2005; 4 (49): 455-61.
20. Kontosić I, Mesaros-Kanjski E, Bozin-Juracić J, et al. Some anthropometric characteristics, reactions on physical stress, and blood pressure in males aged 18 in «Primorsko-Goranska» County, Croatia. *Coll Antropol*. 2001; 1 (25): 31-9.

УДК 612.1:612.6

ВЛИЯНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА УРОВНИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

Луценко Е. И.

Резюме. У 77 женщин в возрасте 18-19 лет исследовали уровни артериального давления и влияние на них морфологических факторов в состоянии покоя лежа, при ортопробе и психо-эмоциональной нагрузке. Так установлено, что в состоянии покоя и при психо-эмоциональной нагрузке у женщин имелись изменения в уровнях АД среднего в овуляторной (II) и лютеиновой (III) фазах ОЦ по сравнению с фолликулиновую (I) фазой. Анализируя гистограмму распределения относительной массы мышечного компонента у здоровых молодых женщин установлено несколько типологических групп: с низким - менее 37,25%, средним - от 37,25% до 38,25% и высоким - более 38,25% уровнем компонента. Выявлены изменения среднего давления в овуляторной (II) и лютеиновой (III) фазах ОМЦ по сравнению с фолликулиновую (I) фазой у женщин с различным уровнем мышечного компонента в состоянии покоя лежа и при ортопробе.

Ключевые слова: артериальное давление, овариально-менструальный цикл, типология, мышечный компонент.

UDC 612.1:612.6

Morphological Factors' Influence on the Level of Blood Pressure in Young Women

Lutsenko O. I.

Abstract. Many studies describe the connection between the physical development indexes and cardiovascular system functioning. At the same time, links between morphological parameters and blood pressure in healthy young women is not studied enough.

The *purpose of the study* is to establish the influence of morphological factors on blood pressure in young women in different phases of ovarian-menstrual cycle.

Materials and methods. 77 women aged 18-19 were tested in the prone position during tilt-test and during the test of psycho-emotional stress. Each woman was tested three times: in follicular, ovulation and luteal phases of ovarian-menstrual cycle. Systolic and diastolic AP were measured using Korotkov auscultation method for the mercury tonometer. Mean arterial pressure was calculated using Hickam formula. Anthropometric indices were measured with taking into account V.V. Bunak's publication. All results of anthropometric studies were calculated using the methods of variation statistics. One of the factors that may cause the variation in levels as well as blood pressure reactivity in women in different phases of the OMC and under the different conditions is their morphological characteristics. The factor analysis in order to determine the influence of morphological parameters on blood pressure was also conducted. As the results of such analysis three factors with eigenvalues that exceed 1 were allocated. According to analysis results of the blood pressure in women with different levels of muscular component and histogram distribution relative weight of muscular component it was shown that there are several typological groups in the study sample.

At the component level of 37,25-38,25% AP_{mid} significant changes were observed both in the second and third phases. In tilt test for the level of muscular component >38,25% it was observed the following: at component level 37,25-38,25% the significant changes of AP_{mid} were observed both in the second and third phases. For the level of muscular component >38,25% the significant changes of AP_{mid} weren't observed. Under the

condition of the psycho-emotional stress the levels of AP_{mid} changed only in the second phase at the level of the muscular component <37,25% compared with the phase I.

Conclusions. It was established that during rest time and during psycho-emotional stress average blood pressure in women changes in the second and third phases of the OC in comparison with the phase I. According to histogram analysis of the relative weight distribution of muscular component in healthy young women in the study, the several typological groups sample revealed. The changes of average pressure in the second and third phases of the OMC in comparison with the phase I in women with different levels of muscular component lying at rest and during tilt test was observed.

Keywords: blood pressure, ovarian-menstrual cycle, typology, muscular component.

Стаття надійшла 10.05.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.194
УДК 612.117+612.018

Мізін В. В.[1], Ляшенко В. П.[1], Лукашов С. М.[2]

ОНТОГЕНЕТИЧНІ ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ОСМОТИЧНОЇ РЕЗИСТЕНТНОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ ТА РІВНЯ ДЕГІДРОЕПІАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТУ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ

[1]Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара, м. Дніпро
[2]Лікувально-діагностичний науково-консультативний центр «Головний біль», м. Дніпро
valeriyamv@gmail.com

Досліджували показники осмотичної резистентності еритроцитів та рівня дегідроепіандростерон-сульфату в сироватці крові щурів трьох вікових груп. Встановили, що з віком незворотні процеси гемолізу еритроцитів розпочинаються при вірогідно вищих рівнях концентрації гіпотонічного розчину NaCl. Осмотична стійкість еритроцитів вірогідно нижча в 1,5 рази у щурів молодого віку та в 1,43 рази у щурів зрілого віку відповідно до щурів ювенільного віку. У щурів-самців зрілого віку вірогідно вища швидкість проходження гемолізу порівняно з щурами ювенільного та молодого віку. Найвищий рівень дегідроепіандростерон-сульфату в сироватці крові у щурів ювенільного віку. Цей показник вірогідно знижується на 30% у щурів молодого віку, а вже у самців зрілого віку рівень ДГЕА-С знижується на 91%. Тобто, найнижчий рівень гормону у самців зрілого віку, а саме цей показник вірогідно нижчий в 8 та 11,5 разів відносно молодих та ювенільних щурів. Виявили негативний кореляційний зв'язок між показниками вікових змін осмотичної резистентності еритроцитів та рівнем дегідроепіандростерон-сульфату. Встановлений найбільший обернений кореляційний взаємозв'язок між рівнем гормону та віковими змінами показників незворотного гемолізу еритроцитів ($r=-0,88$; $p<0,05$) серед трьох вікових груп.

Ключові слова: осмотична резистентність еритроцитів, дегідроепіандростерон-сульфат, гемоліз, щури-самці, вікові групи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Біохімічні механізми адаптації живих організмів за умов патогенезу» № державної реєстрації 0116U000025.

Вступ. В процесі онтогенезу відбуваються морфофункціональні зміни в усіх системах організму, особливо в регуляторних системах. Вікова інволюція супроводжується прогресуючими змінами ефективності фізіологічних функцій та підвищенням чутливості до дії несприятливих чинників. При дослідженні вікових змін багато авторів приділяють увагу дослідженню стану еритроцитів та гуморальної системи регуляції [2, 12, 16]. Але на даний час з урахуванням літературних даних саме зміни осмотичної резистентності еритроцитів в процесі вікової інволюції є недостатньо дослідженими. Хоча, показник ОРЕ є одним з найдоступніших методів дослідження показників нормального функціонування організму в цілому [1, 8]. Також, дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С) – анаболічний гормон, чутливий до вікових змін, тому багато науковців відносять його до гормонів молодості [3, 5, 15]. На нашу думку саме осмотична стійкість еритроцитів та рівень ДГЕА-С в сироватці крові можуть бути маркерами не тільки багатьох патологічних станів організму, а можливо маркерами метаболічних зсувів, які відбуваються в різні вікові періоди. Вікова періодизація ґрунтується на виділенні вікових особливостей, характерних для певного періоду життя анатомо--фізіологічних якостей, інтенсивності росту та поведінкових реакціях. За найбільш поширеною віковою класифікацією лабораторних щурів виділяють чотири періоди. В кожному періоді виділяють декілька вікових груп за більш ретельними критеріями. Встановлення чітких вікових груп є важливою умовою при онтогенетичних дослідженнях, оскільки одні й ті самі впливи (фізіологічні, патологічні, фармакологічні) у тварин різних вікових груп викликають не тільки кількісно але й якісно різні реакції [4, 16].

Мета роботи. Встановити взаємозв'язок між показниками осмотичної резистентності еритроцитів та рівнем дегідроепіандростерон-сульфату у сироватці крові щурів.

Матеріали і методи дослідження. Експерименти були проведенні на нелінійних безпородних білих щурах самцях. За віком щури були розподілені на 3 групи: I група – ювенільного віку статевозрілого періоду; II група – молодого віку репродуктивного періоду; III група – зрілого віку репродуктивного періоду. У тварин які надійшли в експеримент проводили карантин за всіма правилами зоогігієни. Щури утримувались у стандартних умовах для лабораторних тварин: у світлому приміщенні з постійною температурою 20 – 25 ^{o}C та вологістю 40 – 45%. У питній воді щурів не обмежували.

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).

Забір крові для дослідження осмотичної резистентності еритроцитів проводили шляхом декапітації. Осмотичну резистентність еритроцитів визначали за стандартною методикою у модифікації Л. І. Ідельсона.

Кількісне визначення ступеню гемолізу еритроцитів здійснювали у забуферених розчинах хлориду натрію. Для приготування основного розчину брали 27,31 г двузаміщенного фосфату натрію (Na_2HPO_4), 4,86 г однозаміщенного фосфату натрію (NaH_2PO_4*$2H_2O$), 180 г хлориду натрію (NaCl) та 2 л дистильованої води. З цього розчину готували робочі розчини хлориду натрію таких концентрацій: 0,1; 0,2; 0,3; 0,35; 0,4; 0,45; 0,5; 0,55; 0,6, 0,65, 0,7, 0,75, 0,85, 1,0.

Дані розчини розливали в 14 стерильних пробірок. В кожну пробірку додавали по 0,02 перемішаної гепаринизованої крові, збовтували. Та залишали відстоюватися при кімнатній температурі 30 хв, потім знову збовтували. Після цього центрифугували в центрифузі К-24 при 2000 об/хв протягом 5 хв. З кожної пробірки зливали надосадову рідину і вимірювали на фотоелектроколориметрі при довжині хвилі 500 – 560 нм (зелений світлофільтр) в кюветі з товщиною шару 10 мм проти холостої проби. В якості холостої проби використовували надосадову рідину в пробірці з концентрацією розчину хлориду натрію 1%.

За 100% гемоліз ми приймали гемоліз в пробірці, що містить 0,1% розчин хлориду натрію. Обчислювали відсоток гемолізу в кожній пробірці, порівнюючи величини екстинкції надосадової рідини з екстинкцією, прийнятою за 100% за формулою:

$$\%\text{гемолізу} = \frac{E_x \times 100}{E_1}$$

де: E1 – екстинкція надосадової рідини в пробірці з 0,1% розчином хлориду натрію; Ex – екстинкція досліджуваної проби; 100 – відсоток гемолізу в пробірці з 0,1% розчином хлориду натрію.

Визначення рівня дегідроепіандростеронсульфату проводилися електро-хемілюмінісцентним методом на аналізіторі Elecsys 2010 від компанії Roche (виробник Швейцарія). Загальна тривалість аналізу: 18 хвилин. Перша інкубація: 15 мкл зразка інкубується з ДГЕА-С–специфічним біотинінільованим антитілом формуючи імунокомплекси, кількість яких залежить від концентрації аналіту у зразку. Друга інкубація: після додавання мікрочастинок, покритих стрептавідином, утворений комплекс зв'язується з твердою фазою за допомогою взаємодії біотину і стрептавідину.

Реакційна суміш аспірується в вимірювальну комірку, де мікрочастинки осідають на поверхню електрода в результаті магнітної взаємодії. Потім за допомогою ProCell / ProCell M видаляються не пов'язані речовини. Далі прикладена до електроду напруга викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється фотопомножувачем. Результати визначаються за допомогою 2х-точкової калібрувальної кривої, отриманої для даного інструменту і референсної калібрувальної кривої, дані якої повідомлені в штрих- коді набору реагентів.

Статистичну обробку результатів у тварин усіх груп проводили за допомогою програми Origin 6.0 Professional методом парних порівнянь та кореляційного аналізу. Розрахували середню арифметичну та її помилку для кожної експериментальної групи. Достовірність визначали за t-критерієм Стьюдента. Зміни рахувалися вірогідними при рівні значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Показником стабільності еритроцитарної клітини є осмотична резистентність еритроцитів. Механізм осмотичного гемолізу полягає в проникненні води до клітин еритроцитів, в результаті чого збільшується їх об’єм. Під час цього процесу відбувається розширення пор мембрани, через які виходить гемоглобін. Виходу гемоглобіну з еритроцитів передує збільшення проникності мембран для іонів калію. Ми проаналізували показники ОРЕ щурів різного виду (**рис. 1**) бачимо, що у самців-щурів ювенільного віку статевозрілого періоду показник осмотичної резистентності складав 0,37±0,02 % розчину NaCl, тобто значення показника знаходилось в межах норми. Незворотній гемоліз 80 % наступав при концентраціях гіпотонічного сольового розчину – 0,23±0,02 %.

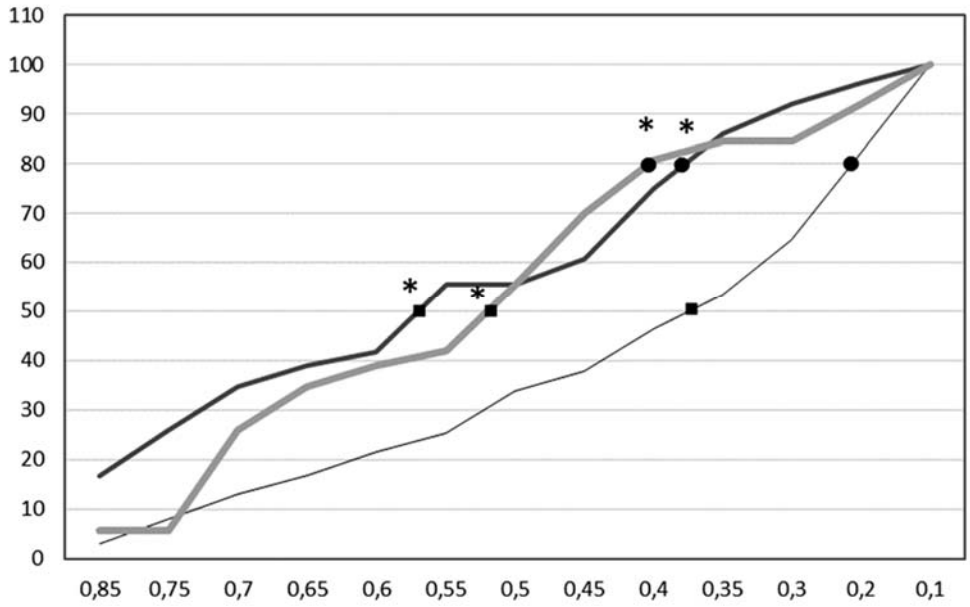


Рис. 1. Показники осмотичної резистентності еритроцитів (ОРЕ) щурів різного віку

Примітки: по осі абсцис наведено концентрацію основного розчину NaCl (%), по осі ординат – відсоток гемолізу. Тонка чорною лінією позначені результати щурів ювенільного віку; широка темно-сіра лінія – щури молодого віку; широка світло-сіра лінія – щури зрілого віку. ▪ – 50 % гемоліз еритроцитів; ● – 80 % гемоліз еритроцитів.
* - вірогідність відносно показників ОРЕ щурів ювенільного віку, при $p<0,05$

За **рисунком 1** бачимо, що значення показника осмотичної резистентності щурів молодого віку репродуктивного періоду дорівнювало 0,56±0,03 %, що вірогідно вище відносно щурів ювенільного віку статевозрілого періоду та виходить за межи норми. Гемоліз 80 %, що є незворотнім процесом наступав при концентрації розчину NaCl – 0,38±0,01 %, такі дані вірогідно вищі порівняно з самцями ювенільного віку.

У щурів зрілого віку показник осмотичної резистентності вірогідно вищий відносно щурів ювенільного віку та дорівнює 0,53±0,01 % розчину NaCl. Дане значення показника ОРЕ перевищує межи норми. Незворотній гемоліз розпочинався при концентрації гіпотонічного розчину 0,4±0,02%.

Опираючись на отримані дані можна зробити висновки, що незважаючи на хвилеподібність показників осмотичної резистентності бачимо, що осмотична стійкість мембран еритроїдної клітини вірогідно знижується в 1,5 рази у щурів молодого віку та в 1,43 рази у щурів зрілого віку порівняно з щурами ювенільного віку. Незворотні процеси гемолізу еритроцитів розпочинаються при вірогідно вищих рівнях концентрації гіпотонічного розчину NaCl порівняно з щурами ювенільного віку, так у щурів молодого віку цей показник вищий в 1,65 рази, а у щурів зрілого віку в 1,74 рази.

Важливою складовою в якісній оцінці функціонального стану мембран еритроїдної клітини є швидкість проходження гемолізу. Для визначення змін в швидкості гемолізу ми досліджували кут нахилу кривої, або кут апроксимації, який дозволяє судити про швидкість гемолізу. Таким чином, чим більше показник кута апроксимації, тим вища швидкість гемолізу.

Проаналізувавши швидкість гемолізу еритроцитів щурів бачимо, що у щурів ювенільного віку статевозрілого періоду кут апроксимації швидкості гемолізу еритроцитів дорівнював 7,31±0,3. Згідно з **рисунком 2**, самцям молодого віку репродуктивного періоду притаманне значення кута апроксимації швидкості гемолізу – 7,10±0,4. Тобто, у щурів молодого віку швидкість гемолізу лише на 3% нижча за швидкість гемолізу еритроцитів самців-щурів ювенільного віку.

Швидкість гемолізу у щурів зрілого віку репродуктивного періоду вірогідно вища на 12 % порівняно з щурами ювенільного віку та на 15 % порівняно з самцями молодого віку, про що свідчать дані, представлені на **рисунку 2**. Значення кута апроксимації гемолізу еритроцитів щурів-самців зрілого віку – 8,2±0,35.

Порівнявши значення кутів апроксимації швидкості гемолізу еритроцитів у трьох вікових групах бачимо, що у щурів-самців зрілого віку репродуктивного періоду вірогідно вища швидкість проходження гемолізу порівняно з щурами ювенільного та молодого віку. Швидкість гемолізу еритроцитів у

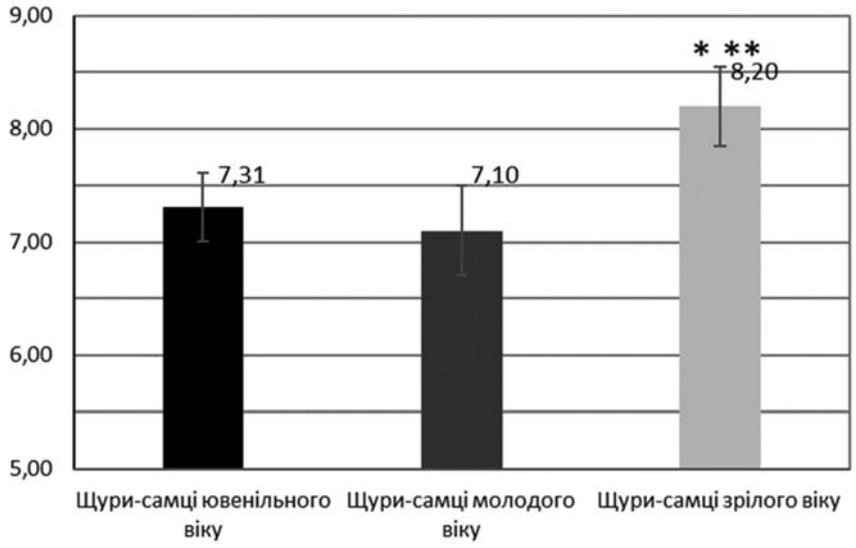


Рис. 2. Значення кутів апроксимації швидкості гемолізу еритроцитів щурів різного віку

Примітки: по осі ординат – числове значення кута апроксимації швидкості гемолізу еритроцитів. Чорним кольором позначені значення показників щурів ювенільного віку; темно-сірим – щурів молодого віку; світло-сірим – щурів зрілого віку. * – вірогідність відносно щурів ювенільного віку, при p<0,05; ** – вірогідність відносно щурів молодого віку, при p<0,05

щурів ювенільного та молодого віку не має вірогідних відмінностей.

Чутливим до вікових змін є анаболічний гормон, який відносять до гормонів молодості – дегідроепіандростерон-сульфату (ДГЕА-С). З усіх стероїдних гормонів ДГЕА-С циркулює в периферійній крові в найбільших концентраціях. Рівень ДГЕА-С є зручним показником онтогенетичних змін організму.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що у щурів-самців ювенільного віку статевозрілого періоду рівень дегідроепіандростерон-сульфату дорівнював 11,67±0,04 мкг/дл. Рівень анаболічного гормону ДГЕА-С який є попередником статевих гормонів вірогідно нижчий у щурів молодого віку репродуктивного періоду порівняно з щурами ювенільного віку та складав 8,25±0,02 мкг/дл, що представлено на **рисунку 3.**

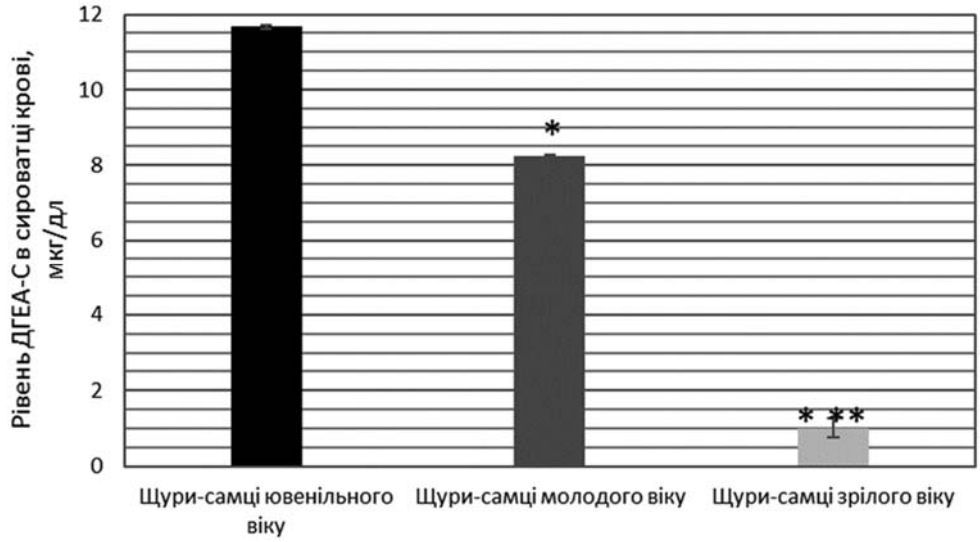


Рис. 3. Показники рівня дегідроепіандростерон-сульфату в сироватці крові щурів різного віку

Примітки: по осі ординат – значення рівня ДГЕА-С в сироватці крові, мкг/дл. Чорним кольором позначені значення показників щурів ювенільного віку; темно-сірим – щурів молодого віку; світло-сірим – щурів зрілого віку. * - вірогідність відносно щурів ювенільного віку статевозрілого періоду, при p<0,05; ** - вірогідність відносно щурів молодого віку репродуктивного періоду, при p<0,05

У щурів зрілого віку репродуктивного періоду рівень дегідроепіанростерон-сульфату вірогідно нижчий на 91 % та 87% відносно щурів ювенільного та молодого віку відповідно. Згідно з **рисунком 3** рівень ДГЕА-С самців зрілого віку дорівнював 1,01±0,24 мкг/дл.

Проаналізувавши отримані результати трьох різних вікових груп бачимо, що найвищий рівень ДГЕА-С в сироватці крові у щурів ювенільного віку, у щурів молодого віку цей показник вірогідно знижується на 30%, а вже у самців зрілого віку знижується на 91%. Тобто, у самців зрілого віку репродуктивного періоду цей показник вірогідно нижчий в 8 та 11,5 разів відносно молодих та ювенільних щурів.

Аналіз зав'язків між дослідженими показниками різних вікових груп виявив, що у щурів з віком присутній сильний негативний кореляційний зв'язок між рівнем ДГЕА-С та незворотнім гемолізом ($r=-0,88$; $p<0,05$). Також, спостерігалась сильна негативна кореляція між вмістом ДГЕА-С в сироватці крові щурів трьох вікових груп та швидкістю гемолізу ($r=-0,81$; $p<0,05$). Помірний негативний кореляційний зв'язок встановлений між рівнем ДГЕА-С та ОРЕ ($r=-0,64$; $p<0,05$). Дослідивши рівень кореляції між усіма показниками осмотичної резистентності еритроцитів та рівнем ДГЕА-С трьох вікових груп встановили, що найбільш кореляційним є взаємозв'язок між ДГЕА-С та показником незворотного гемолізу. З віком всі показники осмотичної резистентності еритроцитів вірогідно підвищуються, а рівень дегідроепіандростерон-сульфату в сироватці крові щурів навпаки знижується.

Отримані результати в ході досліду вказують на наявність онтогенетичних змін стійкості мембран еритроцитів та гуморальної системи. Щури молодого та зрілого віку порівняно з щурами ювенільного віку менш стійкі до осмотичного тиску. Осмотичний тиск створений високою концентрацією білків всередині еритроцитів, компенсується малою концентрацією низькомолекулярних речовин. Тому осмотичний тиск в еритроцитах трохи вищий, ніж у плазмі. Еритроцитарна мембрана пропускає низькомолекулярні речовини з різною проникністю. Внаслідок цього при пригніченні активного транспорту іонів знижується їх трансмембранний концентраційний градієнт [4]. Внутрішньоклітинний вміст білків, який при цьому залишається постійним, перестає компенсуватися, і осмотичний тиск у еритроцита зростає. У результаті чого вода потрапляє до клітини та призводить до гемолізу [2, 9]. Також, згідно з деякими роботами такі дані можуть бути пов'язані із зменшення пластичності мембрани, накопичення іонів Ca^{2+} та переважання кулястих форм еритроцитів, які завершують життєвий цикл. Гемоліз може відбуватися внаслідок збільшення в'язкості ліпідного бішару мембрани еритроцитів та підвищення вмісту скелетних білків, що є визначальним для зниження здатності еритроцитів до деформації та стійкості до гіпотонічних розчинів [1, 12].

Наші дослідження показали, що з віком у щурів відбувається зниження вмісту ДГЕА-С в сироватці крові. Можливо, це пов'язано із зменшенням синтезу анаболічних гормонів, а натомість підвищенням катаболічних процесів в організмі щурів. Як відомо всі стероїдні гормони синтезуються з холестеролу, напевно пригнічується ланка синтезу ДГЕА-С, натомість активується синтез прогестерону з якого в подальшому синтезуються катаболічні гормони [5, 7]. Холестерол є біохімічним попередником не тільки стероїдних гормонів, а й жовчних кислот, ліпопротеїнів та вітаміну D. Тобто, дисбаланс в процесі перетворення холестеролу, може призвести до недостатнього біосинтезу анаболічних гормонів та порушенням в еритроцитарній мембрані [6, 13].

Отримані результати, а саме підвищення показників осмотичної резистентності еритроцитів та зниження рівня дегідроепіандростерон-сульфату у сироватці крові щурів, також встановлений між ними негативний кореляційний зв'язок можуть свідчити про наявність можливих змін в ланках обміну кальцію. Оскільки зниження рівня ДГЕА-С призводить до превалювання катаболізму, погіршенню всмоктування Ca^{2+} в кишківнику, репоративно-регенеративних процесах в кістках, накопиченню іонів кальцію в клітинних мембранах та порушенню роботи кальцієвих каналів [13, 16]. В свою чергу порушення обміну кальцію в організмі призводить до порушення синтезу стероїдних гормонів, клітинних мембран та вітаміну D з холестеролу. Тому, вікові зміни хоча б однієї ланки регуляції організму можуть призвести до порушення роботи всієї регуляторної системи, переважанню катаболічних процесів в організмі, зниженню адаптаційних можливостей та передчасному старінню [11, 14, 15].

Висновки

1. У щурів-самців з віком осмотична стійкість мембран еритроцитів вірогідно знижується. Показник осмотичної резистентності еритроцитів порівняно з самцями ювенільного віку у щурів молодого віку вірогідно вищий в 1,5 рази, а у щурів зрілого віку в 1,43 рази. Найвища швидкість гемолізу спостерігалась у щурів зрілого віку.
2. Найвищий рівень ДГЕА-С характерний для щурів ювенільного віку. У щурів молодого віку вміст гормону у сироватці крові зменшився на 30%, а у самців зрілого віку на 91%.

3. Встановлені негативні кореляційні зв'язки між показниками ОРЕ та вмістом ДГЕА-С у сироватці крові щурів різного віку. З віком у щурів зростають значення ОРЕ та зменшується рівень ДГЕА-С в сироватці крові, що вказує на вірогідний обернений взаємозв'язок.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження змін показників осмотичної резистентності еритроцитів та рівня ДГЕА-С у сироватці крові щурів різних вікових груп та статі. Встановлення можливих взаємозв'язків між даними показниками в процесі вікової інволюції щурів.

References

1. Bereznyakova AI, Zhemela OD. Zdatnist do deformatsiyi membran eritrotsitiv u schuriv riznogo viku pri gipoksiyi. *Fiziologichniy zhurnal*. 2013; 59 (3): 72-7. [Ukrainian].
2. Zhemela OD. Fraktsiyniy sklad i mikrov'yazkisni vlastivosti lipidnogo matriksu membrani eritrotsitiv u zrilih ta starih schuriv v umovah gemichnoyi gipoksiyi. *Aktualni problemi transportnoyi meditsini: navkolishne seredovische; profesiyne zdorov'ya; patologiya*. 2013; 2 (2). 80-4. [Ukrainian].
3. Semenova OG, Rakitskaya VV, Pivina SG. Vliyanie degidroepiandrosteron-sulfata na povedencheskie proyavleniya stressa u nizko- i vyisokotrevozhnyih kryis. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni IM Sechenova*. 2012; 1: 862-70. [Russian].
4. Kozak MV. Vozrastnyie izmeneniya osmoticheskoy rezistentnosti eritrotsitov. *Vestnik Nizhegorodskogo universiteta imeni NI Lobachevskogo*. 2010; 1: 648-52. [Russian].
5. Goncharov NP, Katsiya GV. Degidroepiandrosteron: biosintez, metabolizm, biologicheskoe deystvie i klinicheskoe primenenie (analiticheskii obzor). *Andrologiya i genitalnaya hirurgiya*. 2015; 16 (1): 13-22. [Russian].
6. Semenova OG, Rakitskaya VV, Vershinina EA. Izbiratelnoe vliyanie degidroepiandrosteron-sulfata na trevozhnost, vyizvannuyu kortikoliberinom. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni IM Sechenova*. 2010; 96 (10): 988-97. [Russian].
7. Nesterov YuV, Teplyiy DD. Morfofiziologicheskie pokazateli eritrotsitov pri oksidativnom stresse na raznyih etapah ontogeneza [digital resource]. *YuFU «Zhivyie i biokosnyie sistemyi»*. 2015; 11. [Russian]. Available from: http:// www.jbks.ru/archive/issue-11/article-5.
8. Goncharov NP, Katsiya GV. Neyrosteroid degidroepiandrosteron i funktsii mozga. *Fiziologiya cheloveka*. 2013; 39 (6): 120-8. [Russian].
9. Savlunov AI, Samosonov VM, Kamilov RF, Shakirova ED. Sostoyanie ustoychivosti eritrotsitov kak zveno adaptatsii organizma. *Bashkinskiy gosudarstvennyiy meditsinskiy universitet*. 2011. s. 13-8. [Russian].
10. Bali A, Gupta S., Singh N., Jaggi A Singh. Implicating the role of plasma membrane localized calcium channels and exchangers in stress-induced deleterious effects. *European Journal of Pharmacology*. 2013; 714 (1-3): 229-38. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.06.010.
11. Flores-Soto E, Reys-Garcia J, Carbajal-Garcia A, Campuzano-Gonzáleza E, Perusquia M, Sommer B. Sex steroids effects on guinea pig airway smooth muscle tone and intracellular Ca^{2+} basal levels. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017; 439: 444-56. doi: 10.1016/j.mce.2016.10.004
12. Foller M, Huber SM, Lang F. Erytrocyte programmed cell death. *IUBMB Life*. 2010; 60 (10): 661-8. doi: 10.1002/iub.106.
13. Hiroshi Miyazaki, Takitani Kimitaka, Koh Maki, Inoue Akiko, Tamai Hiroshi. Dehydroepiandrosterone alters vitamin E status and prevents lipid peroxidation in vitamin E-deficient rats. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2016; 58 (3): 223-31. doi: 10.3164/jcbn.15-133.
14. Suwanjang W, Holmstrom KM, Chetsawang B., Abramov AY. Glucocorticoids reduce intracellular calcium concentration and protects neurons against glutamate toxicity. *Cell Calcium*. 2013; 53 (4): 256-63. doi: 10.1016 / j.ceca.2012.12.006.
15. Timmermuns W, Xiong H, Hoogenraad CC, Krugers HJ. Stress and excitatory synapses: From health to disease. *Neuroscience*. 2013; 248: 626-36. doi: 10,1016 / j.neuroscience.2013.05.043.
16. Wiebke Arlt. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 18 (3): 363-80. doi: 10.1016/j.beem. 2004.02.006.

УДК 612.117+612.018

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОСМОТИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЭРИТРОЦИТОВ И УРОВНЯ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС

Мизин В. В., Ляшенко В. П., Лукашов С. Н.

Резюме. Исследовали показатели осмотической резистентности эритроцитов и уровень дегидроэпиандростерон-сульфата в сыворотке крови крыс трех возрастных групп. Установили, что с возрастом необратимые процессы гемолиза эритроцитов начинаются при достоверно более высоких уровнях концентрации гипотонического раствора NaCl. Осмотическая устойчивость эритроцитов достоверно ниже в 1,5 раза у

крыс молодого возраста и в 1,43 раза у крыс зрелого возраста относительно крыс ювенильного возраста. У крыс-самцов зрелого возраста достоверно выше скорость прохождения гемолиза по сравнению с крысами ювенильного и молодого возраста. Самый высокий уровень дегидроэпиандростерон-сульфата в сыворотке крови у крыс ювенильного возраста. Этот показатель достоверно снижается на 30% у крыс молодого возраста, а уже у самцов зрелого возраста уровень ДГЭА-С снижается на 91%. То есть самый низкий уровень гормона у самцов зрелого возраста, а именно этот показатель достоверно ниже в 8 и 11,5 раз относительно молодых и ювенильных крыс. Обнаружили негативную корреляционную связь между показателями осмотической резистентности эритроцитов и уровнем дегидроэпиандростерон-сульфата. Установлена самая сильная обратная корреляционная связь между уровнем гормона и возрастными изменениями показателями необратимого гемолиза еритроцитов ($r=-0,88$; $p<0,05$) среди трех возрастных групп.

Ключевые слова: осмотическая резистентность эритроцитов, дегидроэпиандростерон-сульфат, гемолиз, крысы-самцы, возрастные группы.

UDC 612.117+612.018

Ontogenetic Changes in Osmatic Resistance of Erythrocytes Indicators and in Level of Dehydroepiandrosterone-Sulfate in the Serum of Rats' Blood

Mizin V. V., Lyashenko V. P., Lukashov S. M.

Abstract. The erythrocyte membrane and the humoral regulation system are the most sensitive to various adverse factors impact. The osmatic resistance of red blood cells and the level of dehydroepiandrosterone sulfate can be used as a marker of many pathological conditions and metabolic shifts that occur in different age periods. The aim of the paper is to establish the interconnection between the indices of erythrocytes osmatic resistance and the level of dehydroepiandrosterone sulfate in the serum of rats' blood.

Experiments were carried out on non-linear, nonbreeding white male rats. They were divided into 3 groups: I group – the juvenile age of the sexually mature period; II group – the young age of the reproductive period; III group – the mature age of the reproductive period. The osmatic resistance of erythrocytes was determined by the standard method of L.I. Idelsohn, and the DHEA-S level was determined by the electro-chemiluminescent method on the Roche Elecsys 2010 analyzer.

We analyzed the osmatic resistance of erythrocytes in rats of different ages and found out those indicators were within the normal range (0,37 ± 0,02%) among the rats of the juvenile age. Among young rats the ORE index significantly increases 1,5 times and among rats of the mature age it is 1,43 times more than among the rats of the juvenile age. Also in comparison with rats of the juvenile age irreversible processes of hemolysis of red blood cells exist at higher concentrations of a hypotonic solution in two other groups. The highest rate of hemolysis of erythrocytes is among rats of mature age. In this group, the rate is significantly higher by 12% and 15% compared with juvenile and young rats, respectively. Sensitive to age-related changes in anabolic hormone is dehydroepiandrosterone sulfate. In males of juvenile age the hormone level was 11,67 ± 0,04 mg/dl. In other age groups the decrease of the level of DHEA-S in the rats blood serum was observed. The lowest level of hormone was observed in males of mature age. Therefore, the hormone level in this group is significantly lower by 91% relative to juvenile rats and 87% lower in comparison with young males. Based on the results of the ORE and the DHEA-S level, a correlation analysis was performed. Moderate and strong inverse correlations between the age-related changes of the studied indicators were established. The strongest negative correlation was established between the level of DHEA-S and the index of irreversible hemolysis of erythrocytes. The correlation coefficient between the level of the hormone and the rate of hemolysis in this group was $r = – 0,88$.

The obtained results may indicate the presence of ontogenetic changes in the osmatic resistance of membranes and the level of DHEA-S. The highest value of the ORE index and the hemolysis rate of erythrocytes are characteristic for males of mature age. This may indicate the decrease in osmatic resistance with age. The level of DHEA-S in groups of rats of the juvenile age is the highest among the three age groups studied, and in males it is 91% lower. Between the indices of osmatic resistance of erythrocytes and the level of dehydroepiandrosterone sulfate, reliable inverse correlation links are established.

Key words: osmatic resistance of erythrocytes, dehydroepiandrosterone sulfate, hemolysis, male rats, age groups.

Стаття надійшла 10.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.201
УДК 796.072.2

Міщенко В. С., Коробейніков Г. В., Коробейнікова Л. Г., Зіневич Я. В., Вольський Д. С.

ПСИХОФІЗІОЛОГІЧНИЙ СТАН ЕЛІТНИХ СПОРТСМЕНІВ В ДИНАМІЦІ ТРЕНУВАЛЬНОГО МАКРОЦИКЛУ

Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ

viki.nei13@gmail.com

Виявлено, що в динаміці макроциклу основним чинником індивідуально-типологічних властивостей, що обумовлюють психофізіологічний стан організму у елітних спортсменів є функціональна рухливість нервових процесів. Високий рівень функціональної рухливості нервових процесів узгоджується із здатністю до швидкісної переробки зорової інформації, витривалістю нервової системи, якісним оволодінням руховими навиками, на фоні досконалих механізмів системи автономної нейрогуморальної регуляції ритму серця. Зниження рівня функціональної рухливості нервових процесів пов'язано із більш стабільною та точною структурою виконання рухових дій, завдяки активації вегетативних центрів кори головного мозку.

Ключові слова: психофізіологічний стан, елітні спортсмени, динаміка тренувального макроциклу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені згідно Зведеного плану науково-дослідних робіт у сфері фізичної культури і спорту на 2011-2015 рр. теми 2.23 «Превентивні програми нейропсихофізіологічної підтримки спортсменів високої кваліфікації на заключних етапах багаторічної підготовки», № державної реєстрації 0111U001730.

Вступ. Одним з актуальних питань в спорті вищих досягнень, на сьогоднішній день, є питання оцінки та управління фізіологічними процесами в організмі спортсмена в процесі тренувальної діяльності, при підготовці до вирішальних змагань [13, 15, 25].

Оцінка психофізіологічного стану, як інтегральної складової загального функціонального стан спортсмена в період тренувальної діяльності важлива з точки зору корекції процесу підготовки кваліфікованих спортсменів. Даний факт пов'язаний з тим, що психофізіологічний стан включає в себе не лише психологічну компоненту, яка є проявом психічних процесів, у відповідь на навантаження різного характеру (емоційного, психічного, фізичного), але й мозкову компоненту, яка власне і забезпечує психічні реакції і є проявом роботи нервової системи людини. Іншими словами, оцінюючи психофізіологічний стан спортсмена, під час навчально-тренувальної діяльності, можна отримати інформацію не лише про індивідуально-типологічні характеристики вищої нервової діяльності спортсмена [9, 21, 23], але й їх реалізацію у відповідь на специфічні навантаження різного характеру. Крім, того, психофізіологічні функції є відображенням ступеню вдосконалення спеціальних рухових навичок, і як наслідок, можуть використовуватись як індикатор рівня технічної підготовки спортсменів [4, 16, 22, 25].

Фактично, оцінка психофізіологічного стану дає важливу інформацію про первинне напруження в системі регуляції фізіологічних функцій, до того, як виникнуть негативні зрушення на рівні функціональних систем організму, що дозволяє оптимізувати процес підготовки та реалізувати потенціал спортсмена без негативних дизадаптаційних процесів.

Виходячи з вище означеного можна зробити висновок про те, що психофізіологічний стан спортсмена є унікальним індикатором розвитку процесів напруження, перенапруження і стомлення загальної функціональної системи організму [1, 2, 20].

В той же час, не дивлячись на значну кількість досліджень, які присвячені різним аспектам підготовки та підготовленості спортсменів: функціональної [14, 19, 23], психологічної [5, 6] та технікотактичної [15, 17], у спортивній практиці бракує досліджень присвячених розкриттю механізмів формування психофізіологічних станів у елітних спортсменів в умовах тренувального процесу. Лише поодинокі дослідження зосереджуються на вивченні та з'ясуванні особливостей прояву психофізіологічних станів організму спортсменів в умовах спортивної діяльності [3, 7, 10, 11, 18, 24].

Метою даної **роботи** було вивчення психофізіологічного стану елітних спортсменів в динаміці тренувального макроциклу.

Матеріали і методи дослідження. Обстеження спортсменів високої кваліфікації, національної збірної команди України з греко-римської боротьби

проводились на базі Олімпійського навчально-спортивного центру «Конча-Заспа». В обстеженні прийняли участь 27 елітних борців греко-римського стилю, віком 19-28 років, які мають стаж занять спортом від 8 років і більше.

Спортсмени були розподілені на 2 групи за показником функціональної рухливості нервових процесів: I група (16 спортсменів) – з низьким рівнем функціональної рухливості нервових процесів (410-530 мс), II група (11 спортсменів) – з високим рівнем функціональної рухливості нервових процесів (230-350 мс), за результатами наших досліджень [24].

Кожен спортсмен перед початком дослідження заповнював анкету, згідно рекомендацій до етичних комітетів з питань біомедичних досліджень [12], письмово погодившись на проведення досліджень та використання результатів дослідження у наукових цілях.

Дослідження динаміки формування психофізіологічних станів у спортсменів, під час тренувальної діяльності в період макроциклу, проводилося протягом трьох навчально-тренувальних зборів (підготовчий, перехідний та передзмагальний періоди макроциклу), напередодні одного із головних змагань року – чемпіонату Європи.

Тренувальна діяльність в період макроциклу має різний характер. Перший / підготовчий збір (початок макроциклу) є базовим періодом підготовки спортсменів і характеризувався виконанням значних, максимальних навантажень, які включали значну частку (80%) навантажень, що розвивали загальну і спеціальну підготовку та незначну частину техніко-тактичних навантажень (**рис. 1**). Другий / перехідний збір (середина макроциклу) був перехідним періодом підготовки спортсменів, що включав в себе навантаження загального, спеціального та техніко-тактичного характеру, частка яких розподілялась приблизно порівну (**рис. 1**). Третій / передзмагальний збір (кінець макроциклу) був спрямований на вдосконаленням технічних та тактичних навичок у спортсменів та підготовкою до змагань (**рис 1**).

Для визначення нейродинамічних характеристик нервової системи висококваліфікованих борців було використано 3 тести: «Функціональна рухливість нервових процесів («ФРНП»), «Витривалість нервової системи» та «Баланс нервових процесів», які відображають основні властивості вищої нервової діяльності (ВНД). Усі тести є складовими апаратно- програмного психодіагностичного комплексу «Мультипсихометр-05» [28].

Дослідження стану вегетативної регуляції серцевого ритму відбувалось завдяки дослідженню статистичних та спектральних характеристик варіабельності серцевого ритму у спортсменів за допомогою кардіомонітору «POLAR RS 800 CX». Подальша обробка отриманих результатів і представлення їх у протоколі здійснювалась за допомогою статистичної комп'ютерної програми «Kubios HRV» [8, 9].

Рис. 1. Динаміка розподілу фізичного навантаження в умовах макроциклу у елітних спортсменів членів національної збірної команди України з греко-римської боротьби

До отриманих результатів психофізіологічних показників, що відображають нейродинамічні властивості спортсменів був застосований кластерний аналіз, що входить до програмного пакета StatSoft-STATISTICA 10.0 для розподілу спортсменів на групи [26]. Таким чином, за отриманими результатами кластерного аналізу спортсменів було розподіллено на дві групи за показником «Граничний час переробки інформації», який відображає таку властивість нервової системи як функціональна рухливість нервових процесів.

В подальшому, використавши критерій Шапіро-Вілка для невеликих груп ми отримали непараметричний розподіл частини даних, визначали медіану (Me), верхній та нижній квартилі (в.кв., н.кв.) [26]. Оскільки дані не відповідали нормальному розподілу, подальший аналіз відбувався за допомогою непараметричних критеріїв [26]. Для визначення відмінностей між групами та всередині груп застосовували критерії Манна-Вітні та Вілкоксона [29].

Результати дослідження та їх обговорення. В **табл. 1** представлено результати тесту «Функціональна рухливість нервових процесів» у спортсменів з різним рівнем функціональної рухливості нервових процесів.

Таблиця 1 – Значення показників тесту «Функціональна рухливість нервових процесів» серед спортсменів I і II групи в динаміці макроциклу

Показники	1 група, n=16			2 група, n=11		
	медіана	н. кв.	в. кв.	медіана	н. кв.	в. кв.
1 збір (початок макроциклу)						
Динамічність, %	68,79	65,18	80,06	79,07	70,53	85,72
Пропускна здатність, ум.од.	1,53	1,48	1,63	**1,90***	1,73	2,08
Граничний час переробки інформації, мс	455,00	410,00	470,00	**320,00***	290,00	350,00
Імпульсивність-рефлективність, ум.од.	-0,05	-0,23	0,11	0,02	-0,19	0,17
2 збір (середина макроциклу)						
Динамічність, %	74,01	68,32	82,79	75,31	62,02	80,88
Пропускна здатність, ум.од.	1,82	1,70	1,94	**2,06***	1,88	2,22
Граничний час переробки інформації, мс	365,00	320,00	388,00	**290,00***	260,00	290,00
Імпульсивність-рефлективність, ум.од.	0,05	-0,09	0,31	0,11	0,01	0,33
3 збір (кінець макроциклу)						
Динамічність, %	71,62	65,77	80,01	79,50	72,96	87,36
Пропускна здатність, ум.од.	1,83	1,67	1,91	**1,97***	1,81	2,10
Граничний час переробки інформації, мс	335,00	320,00	410,00	**290,00***	260,00	290,00
Імпульсивність-рефлективність, ум.од.	-0,03	-0,11	0,30	0,03	0,02	0,07

Примітка: * - p<0,05 - достовірні відмінності між I та II групами.

Проведений аналіз виявив наявність достовірних відмінностей між I і II групами спортсменів під час динаміки тренувальних навантажень за показниками пропускної здатності зорового аналізатору і граничного часу переробки інформації. Отримані результати вказують на прискорену швидкість переробки зовнішньої інформації та еферентної реалізації дії у елітних спортсменів.

В той же час, у відповідь на зростання навантажень техніко-тактичного характеру, в спортсменів обох груп, спостерігається збільшення функціональної рухливості нервових процесів (зменшення показника граничної швидкості переробки інформації) та підвищення здатності до оброблення зорової інформації (збільшення показника пропускної здатності).

Крім того, отримані результати свідчать про високий рівень показнику динамічності в обох групах спортсменів, що вказує на високу швидкість оволодіння руховими навиками в умовах виконання нового завдання (**табл. 1**).

Наявність тенденції до зростання показнику імпульсивності-рефлективності нервових процесів у 2 зборі (середина макроциклу), свідчить про тенденції до зростання спонтанних, швидких недостатньо підготовлених рішень і дій за рахунок зростання емоційних реакцій) [27]. при зміні характеру навантажень.

В **табл. 2** представлено результати балансу нервових процесів за тестом «Реакція на рухомий об'єкт» в динаміці макроциклу.

Аналіз результатів виявив, що зміна характеру навантаження, в період тренувальної діяльності, супроводжувалась зменшенням показнику збудження (середина макроциклу), а у подальшому – тенденцією до зрушення балансу нервових процесів у бік збудження нервової системи в передзмагальному періоді (кінець макроциклу).

Отримані результати виявили, що показник точності і стабільності має тенденцію до покращення у I групі, порівняно з II групою (**табл. 2**), що підтверджує результати тесту «Функціональна рухливість нервових процесів». Зміна характеру навантаження у I групі призводить до зменшення точності виконання завдання та тенденції до зменшення стабільності в виконанні поставленої задачі, особливо в середині макроциклу. У спортсменів II групи адаптація до фізичних навантажень проявляється в зростанні рівня стабільності нервових процесів при виконанні тесту. Адаптація до зміни характеру навантаження у спортсменів II групи, проявляється вже в кінці макроциклу та проявляється в тенденції до збільшення значення показнику точності виконання завдання.

В **табл. 3** наведено результати тесту «Витривалість нервової системи» між спортсменами I і II групи в процесі навчально-тренувальної діяльності.

Отримані результати свідчать про тенденцію до кращих значень: у I групі – за показником стабільності, у II групі – за показником витривалості нервової системи (**табл. 3**).

Таблиця 2 – Результати балансу нервових процесів спортсменів за тестом «Реакція на рухомий об'єкт» серед спортсменів I і II групи в період макроциклу

Показники	1 група, n=16			2 група, n=11		
	медіана	н. кв.	в. кв.	медіана	н. кв.	в. кв.
1 збір (початок макроциклу)						
Точність, ум.од.	3,14	2,15	3,94	2,30	2,13	2,82
Стабільність, %	4,46	3,26	6,13	**2,84***	2,28	2,92
Збудження, ум.од.	-0,05	-0,71	0,32	-0,28	-1,17	0,28
Тренд по збудженню, ум.од.	-9,11	-220,80	116,78	-150,90	-230,80	21,14
2 збір (середина макроциклу)						
Точність, ум.од.	3,00	2,45	3,77	**2,06***	1,75	3,22
Стабільність, %	3,17	2,73	3,68	2,96	2,54	3,24
Збудження, ум.од.	-0,04	-3,01	0,41	-0,02	-0,38	1,20
Тренд по збудженню, ум.од.	-97,45	-193,05	46,71	6,64	-119,90	83,60
3 збір (кінець макроциклу)						
Точність, ум.од.	2,66	1,84	3,05	2,83	2,26	4,43
Стабільність, %	3,65	2,64	4,40	3,30	2,53	4,12
Збудження, ум.од.	0,02	-0,28	0,17	0,00	-2,43	0,28
Тренд по збудженню, ум.од.	-8,70	-247,10	60,04	-28,06	-182,90	40,18

Примітка: * - p<0,05 - достовірні відмінності між I та II групами.

Високі абсолютні значення показнику скважності в обох групах свідчать про нераціональну організацію рухової активності в теппінг-тесті (**табл. 3**). Разом з тим, в кінці макроциклу спостерігається тенденція до зменшення нераціональної організації рухової активності в обох групах спортсменів.

В **табл. 4** відображено результати показників варіабельності серцевого ритму в динаміці макроциклу у елітних спорсменів. У відповідь на ортостатичну пробу у спортсменів обох груп спостерігається типова реакція організму – збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) за рахунок зменшення

Таблиця 3 – Результати нейродинамічних особливостей спортсменів за тестом «Витривалості нервової системи» в період макроциклу

Показники	1 група, n=16			2 група, n=11		
	медіана	н. кв.	в. кв.	медіана	н. кв.	в. кв.
1 збір (початок макроциклу)						
Витривалість, ум.од.	-1,92	-2,27	-1,00	-1,61	-2,43	-0,82
Частота торкань, ум.од.	6,02	5,42	6,36	5,74	5,63	6,07
Стабільність, %	12,32	8,86	15,97	13,13	9,79	14,06
Скважність, ум.од.	4,01	3,31	4,77	3,70	3,47	4,48
2 збір (середина макроциклу)						
Витривалість, ум.од.	-1,59	-2,20	-0,80	-1,38	-2,30	-0,48
Частота торкань, ум.од.	5,73	5,39	6,25	5,51	5,40	5,94
Стабільність, %	10,52	9,53	15,12	13,21	8,70	18,57
Скважність, ум.од.	3,87	3,05	4,90	4,13	3,67	4,67
3 збір (кінець макроциклу)						
Витривалість, ум.од.	-1,94	-2,34	-0,94	-0,93	-1,80	-0,27
Частота торкань, ум.од.	5,70	5,43	5,96	6,02	5,52	6,50
Стабільність, %	9,65	8,19	11,43	**13,00***	11,89	16,20
Скважність, ум.од.	3,92	3,48	4,95	3,52	2,80	4,77

Примітка: * - p<0,05 - достовірні відмінності між I та II групами.

Таблиця 4 – Результати статистичних показників вегетативної регуляції ритму серця під час тренувальної діяльності, у спортсменів з різним рівнем функціональної рухливості нервових процесів

Показники	положення тіла	1 група, n=16			2 група, n=11		
		медіана	н. кв.	в. кв.	медіана	н. кв.	в. кв.
1 збір (початок макроциклу)							
Середня тривалість RR-інтервалів, мс	лежачи	1028,75	899,85	1149,90	**847,60***	747,90	973,70
	стоячи	**903,20**$^{\#}$	759,30	989,40	**767,80*** $^{\#}$	646,50	854,50
Середнє квадратичне відхилення RR-інтервалів, мс	лежачи	68,85	52,90	92,20	45,70	40,40	91,50
	стоячи	67,35	49,05	100,75	**48,90**$^{\#}$	32,10	72,90
ЧСС, уд/хв	лежачи	58,58	52,50	66,84	**70,97***	62,20	80,51
	стоячи	**67,38**$^{\#}$	61,38	79,16	**78,80*** $^{\#}$	70,80	93,20
Триангулярний індекс, ум.од.	лежачи	13,16	10,45	16,72	10,82	9,29	17,40
	стоячи	12,73	10,32	16,27	10,50	7,13	14,88
2 збір (середина макроциклу)							
Середня тривалість RR-інтервалів, мс	лежачи	986,70	941,10	1057,60	**850,90***	646,00	989,90
	стоячи	**844,90**$^{\#}$	756,80	946,20	**787,00**$^{\#}$	570,50	806,30
Середнє квадратичне відхилення RR-інтервалів, мс	лежачи	82,25	62,70	98,60	53,10	27,20	81,90
	стоячи	75,80	64,15	93,05	**56,00***	27,20	62,90
ЧСС, уд/хв	лежачи	61,35	57,05	64,54	**70,78***	61,04	93,04
	стоячи	**71,67**$^{\#}$	64,09	80,09	**76,64**$^{\#}$	74,55	105,37
Триангулярний індекс, ум.од.	лежачи	13,53	12,48	16,93	11,22	6,12	17,47
	стоячи	13,20	11,18	15,80	10,37	8,02	15,25
3 збір (кінець макроциклу)							
Середня тривалість RR-інтервалів, мс	лежачи	997,35	875,85	1050,00	933,20	920,10	1143,10
	стоячи	**848,35**$^{\#}$	757,45	917,70	**867,40**$^{\#}$	749,20	925,10
Середнє квадратичне відхилення RR-інтервалів, мс	лежачи	78,20	67,30	135,00	92,50	63,20	105,40
	стоячи	75,05	48,40	99,00	**63,20**$^{\#}$	54,50	78,40
ЧСС, уд/хв	лежачи	60,67	58,03	69,41	64,86	52,90	66,09
	стоячи	**71,73**$^{\#}$	65,69	80,16	**78,63**$^{\#}$	65,19	81,47
Триангулярний індекс, ум.од.	лежачи	14,68	12,97	19,10	16,86	14,76	19,85
	стоячи	15,22	12,11	17,33	**13,88**$^{\#}$	9,73	15,17

Примітки: ***** - p<0,05 - достовірні відмінності між I та II групами; # - p<0,05 - достовірні відмінності під час ортостатичної проби в групі спортсменів.

середньої тривалості RR-інтервалів при зміні положення тіла.

Аналіз даних **табл. 4** свідчить про те, що вищий рівень функціонування серцево-судинної системи виявлено у спортсменів II групи. Разом з тим, у борців обох груп спостерігається напруження регуляції серцевого ритму, яке має тенденцію до зростання при проведенні ортостатичної проби (**табл. 4**).

В той же час, спортсмени I групи мають менший рівень напруження регуляції серцевого ритму, порівняно з спортсменами II групи.

На **рис. 2** представлено результати спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму (наднизькочастотний спектр, VLF) у спортсменів I і II груп, що мають різний рівень функціональної рухливості нервових процесів в процесі навчально-тренувальної діяльності.

У спортсменів I групи спостерігається тенденція до більш високих значень показнику VLF в обох положеннях, порівняно з II групою. Таким чином, можна стверджувати, що у спортсменів I групи виявлено тенденцію до більшої активації вегетативних центрів кори головного мозку, порівняно з

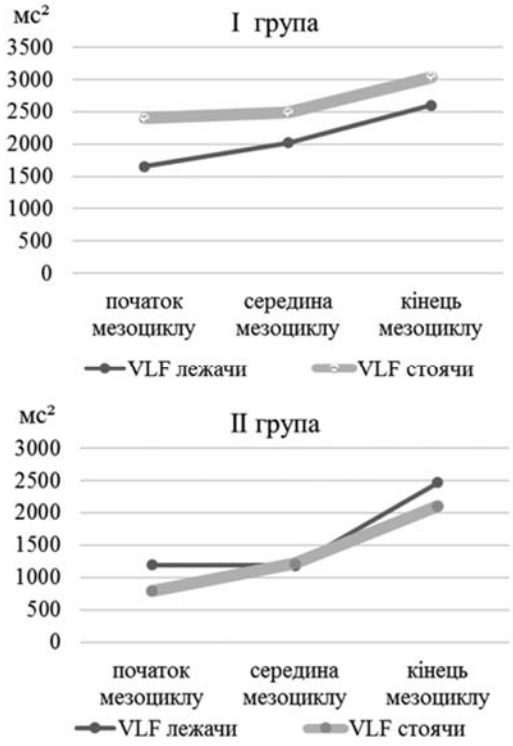


Рис. 2. Результати спектрального аналізу варіабельності серцевого ритму (наднизькочастотний спектр, VLF) у спортсменів I і II груп із різним рівнем функціональної рухливості нервових процесів в процесі навчально-тренувальної діяльності під час макроциклу

II групою. Спортсмени II групи мають тенденцію до більш досконалих механізмів нейрогуморальної регуляції, що проявляється в менших абсолютних значення показнику наднизькочастотного спектру (VLF). При здійсненні ортостатичної проби для спортсменів I групи характерним є посилення активації вегетативних центрів кори головного мозку (зростання значень показника), а для II групи – навпаки, зниження активації вегетативних центрів кори головного мозку (зменшення значень показника).

Висновки

1. Виявлено, що в динаміці макроциклу основним чинником індивідуально-типологічних властивостей, що обумовлює психофізіологічний стан організму у елітних спортсменів є функціональна рухливість нервових процесів.
2. Високий рівень функціональної рухливості нервових процесів узгоджується із здатністю до швидкісної переробки зорової інформації, витривалістю нервової системи, якісним оволодінням руховими навиками, на фоні досконалих механізмів системи автономної нейрогуморальної регуляції ритму серця.
3. Зниження рівня функціональної рухливості нервових процесів пов'язано із більш стабільною та точною структурою виконання рухових дій, завдяки активації вегетативних центрів кори головного мозку.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому нами планується впровадження наших результатів в процес підготовки елітних спортсменів у тренувальний процес при підготовки до відповідальних змагань.

References

1. Ament W, Verkerke JG. Exercise and Fatigue. *Sport Med*. 2009; 39 (5): 389-422. doi: 10.2165/00007256-200939050-00005.
2. Eston R, Faulkner J, Gibson AC, Noakes T, Parfitt G. The effect of antecedent fatiguing activity on the relationship between perceived exertion and physiological activity during a constant load exercise task. *Psychophysiol*. 2007; 44 (5): 779–86. doi: 10.1111/j.1469-8986.2007.00558.x.
3. Carlson, N. *Physiology of behavior*. 7th ed. Massachusetts: Pearson Education Company. Needham Hights; 2001. 117 p.
4. Gierczuk D, Buljak Z, Rowinski J, Dmirtiev A. Selected coordination motor abilities in elite wrestlers and taekwon-do competitors. *Polish Journal of Sport and Tourism*. 2013; 19 (4): 230–4. https://doi.org/10.2478/v10197-012-0022-1.
5. Grin OR. *Psychological support and accompaniment of preparation in elite athletes*. Kiev. Olympic literature. 2015. [Ukrainian].
6. Horn TS, Spreemann J. Sport psychology sources of stress in junior elite wrestlers. *Journal of sport and exercise psychol*. 2010; 5 (2): 159-71.
7. Korobeynikov G, Korobeynikova L, Chernozub A, Makarchuk M. The autonomic regulation of heart rate of athletes with different levels of sensor motor response. *J Clinical & Experimental Cardiology*. 2013; 4: 4–8.
8. Korobeynikov G, Korobeynikova L, Shatskih V. Age, psycho-emotional states and stress resistance in elite wrestlers. *International Journal of Wrestling Science*. 2013; 3 (1): 58-70.
9. Korobeynikov G, Korobeynikova L, Iermakov S, Nosko M. Reaction of heart rate regulation to extreme sport activity in elite athletes. *Journal of Physical Education and Sport*. 2016; 16 (3): 976-81.
10. Leach J. Why People 'Freeze' in an Emergency: Temporal and Cognitive Constraints on Survival Responses. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2004; 75 (6): 539-42.
11. Lieberman HR, Bathalon GP, Falco CM, Morgan CA, Niro PJ, Tharion WJ. The Fog of War: Decrements in Cognitive Performance and Mood Associated with Combat-Like Stress. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*. 2005; 76 (7): 7-14.

12. *Operational Guidelines for Ethics Committee that Reviw Biomedica Research*. Geneva: World Organization; 2000. 31 p.
13. Robson-Ansley PJ, Gleeson M, Ansley L. Fatigue management in the preparation of Olympic athletes. *Journal of Sports Scien*. 2013; 27: 1409-20. PMID: 19221925. doi: 10.1080/02640410802702186
14. Schnike RJ, Battochio RC, Dube TV. Adaptation process affecting performance in elite sport. *Journal of clinical sport psychol*. 2012; 6: 180-95. https://doi.org/10.1123/jcsp.6.2.180
15. Shiyan V. Methods for improvement of wrestlers' motor skill stability. *Journal of Wrestling*. 2013; 3 (1): 58-70.
16. Starosta W. Kinesthetic sense and awareness in wrestling: the Structure, conditions and development of an «opponent's feeling». *Inter J of Wrest Scien*. 2013; 3 (2): 29-50. http://dx.doi.org/10.1080/21615667.2013.10878987
17. Tunnemann H. Evolution and adjustments for the new rules in wrestling. Psychophysiological. *Inter J of Wrest Scien*. 2013; 3 (2): 94–105.
18. Akopyan AO. Ekspress-otsenka urovnya funktsionalnoho rezerva trenirovannosti v vidakh yedinoborstv. *Vestnik sportivnoy nauki*. 2008; 4: 10–13. [Russian].
19. Dudnik O. Doslidzhennya psikhofiziolohichnikh staniv u sportsmeniv iz riznim rivnem adaptatsiyi do napruzhenoi m'yazovoi diyalnosti. *Visnik Cherkaskoho universitetu. Seriya biolohichni nauki*. 2008; 128: 31–38. [Ukrainian].
20. Ilin EP. *Psikhofiziolohiya sostoyaniy cheloveka*. SPb: Piter, 2005. 412 s. [Russian].
21. Kozina ZhL, Cobko IM, Repko OO, Bazilyuk TA, Lakhno OH , Ilnitska AS. Zastosuvannya kontseptsiyi individualizatsiyi u sporti. *J of Physical Education and Sport*. 2015; 15 (2): 172-7. [Ukrainian].
22. Korobeynikov HV, Korobeynikova LH, Mishchenko VS, Richok TM. Proyav neyrodinamichnikh funktsiy ta vehetativnoi rehulyatsiyi ritmu sertsya u peredstartovikh reaktsiyakh sportsmeniv visokoho klasu. *Ukrainskiy zhurnal meditsini, biolohiyi ta sportu*. 2016; 1 (1): 241-5. [Ukrainian].
23. Korobeynikov HV. Fiziolohicheskie mekhanizmy mobilizatsii funktsionalnykh rezervov orhanizma cheloveka pri napryazhennoy myshechnoy deyatelnosti. *Fiziolohiya cheloveka*. 1995; 21 (3): 81-6. [Russian].
24. Korobeynikova LH, Korobeynikov HV, Mishchenko VS. Rozpodil neyrodinamichnikh pokaznikiv u visokokvalifikovanikh sportsmeniv za dopomohoyu klasternoho analizu. *Visnik Cherkaskoho universitetu. Seriya «Biolohichni nauki»*. 2016; 2: 55-64. [Ukrainian].
25. Korobeynikova LH, Makarchuk MYu, Korobeynikov HV, Mishchenko VS, Zapovitryana OB. Stan psikhofiziolohichnikh funktsiy u visokokvalifikovanikh sportsmeniv riznikh vikovikh hrup. *Fiziolohichniy zhurnal*. 2013; 1 (6): 81-7. [Ukrainian].
26. Rebrova OYu. Opisanie protsedury i rezultatov statisticheskoho analiza meditsinskikh dannykh v nauchnykh publikatsiyakh. *Mezhdunarodnyi zhurnal meditsinskoy praktiki*. 2000. 4: 43-6. [Russian].
27. Rodionov AV. Printsip psikhofiziolohicheskoho sopryazheniya v podhotovke sportsmenov-edinobortsev vysokoy kvalifikatsii. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2003; 1: 143-6. [Russian].
28. *Rukovodstvo k aparatno-prohrammnomu psikhodiahnosticheskomu kompleksu Multipsikhometr–05*. Pod rukovodstvom KV Suhonyaeva. M; 2008. Part 1. [Russian].
29. Filimonova NB, Fil IO, Mikhaylova TS. Statistichniy analiz danikh vidpovidno do zasad naukovo obgruntovanoi meditsini. Pervinniy analiz kilkisnikh danikh, podannya rezultativ eksperimentu. *Meditsina zaliznichnoho transportu Ukraini*. 2004; 4: 30-8. [Ukrainian].

УДК 796.072.2

ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЭЛИТНЫХ СПОРТСМЕНОВ В ДИНАМИКЕ ТРЕНИРОВОЧНОГО МАКРОЦИКЛА

Мищенко В. С., Коробейников Г. В., Коробейникова Л. Г., Зиневич Я. В., Вольский Д. С.

Резюме. Выявлено, что в динамике макроцикла основным фактором индивидуально-типологических свойств что обусловливает психофизиологическое состояние организма в элитных спортсменов является функциональная подвижность нервных процессов. Высокий уровень функциональной подвижности нервных процессов согласуется со способностью к скоростной переработки зрительной информации, выносливостью нервной системы, качественным овладением двигательными навыками, на фоне совершенных механизмов системы автономной нейрогуморальной регуляции ритма сердца. Снижение уровня функциональной подвижности нервных процессов связано с более стабильной и точной структурой выполнения двигательных действий, благодаря активации вегетативных центров коры головного мозга.

Ключевые слова: психофизиологическое состояние, элитные спортсмены, динамика тренировочного макроцикла.

UDC 796.072.2

Psychophysiological Condition of Elite Athletes in Dynamics of Training Macrocycle

Mishchenko V. S., Korobeynikov G. V., Korobeynikova L. G.,
Zinevych Ya. V., Volsky D. S.

Abstract. The evaluation and control of psychophysiological condition of athletes' body during training activities and preparedness to main competitions is a one of the acute problems in sport of high achievements. The assessment of psychophysiological states gives important information about primarily tension of physiological functions regulation system before the negative changes occur in organism. This allows to optimize preparedness process and to train potential athletes without negative disadaptation changes.

The *purpose of the article* is the study of psychophysiological condition of elite athletes in the dynamics of training macrocycle.

Methods. 27 elite wrestlers, members of Greco-Roman Wrestling Team were examined. The psychophysiological condition was assessed by tests: «functional mobility of nervous process», «endurance of nervous system», «balance of nervous system» which including of the part psychodiagnostic complex «Mutltypsychometers-05». The state of autonomous regulation of the heart rhythm was determined by statistical and spectral characteristics of heart rate variability for support the «POLAR RS 800 CX».

Results. It was found out that in dynamic of macrocycle the main factor which determines the psychophysiological condition of elite athletes' organism is functional mobility of nervous process. The ability to comprehend the visual information, endurance of nervous system, quality of movement of mastering skills and perfect mechanism of system of autonomic neuro-humoral regulation of heart rate are associated with high level of functional mobility of nervous process. Low level of functional mobility of nervous process links with more stable and correct structure of movement activity for reason of activation of autonomic centers of brain cortex.

Scientific novelty of research. The results of the study can be implemented into the process of elite athletes' training and activities during the mesocycle.

Keywords: psychophysiological state, elite athletes, dynamic of training macrocycle.

Стаття надійшла 11.08.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.209
УДК 612.17:547.857.4]:599.323.41

Муквич В. В.[1], Ляшенко В. П.[1], Лукашов С. М.[2]

ВПЛИВ КОФЕЇНУ НА ВЕГЕТАТИВНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФУНКЦІОНУВАННЯ ОРГАНІЗМУ САМОК ТА САМЦІВ ЩУРІВ МОЛОДОГО ВІКУ ЗА ПОКАЗНИКАМИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ

[1]Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара
[2]Лікувально-діагностичний науково-консультативний центр "Головний біль" (м. Дніпро)

mukvichv@ukr.net

У представленій статті проведена оцінка змін показників кардіоінтервалографії нелінійних самців і самок щурів молодого віку репродуктивного періоду після місяця щоденного вживання кофеїну. Також проаналізовані показники типових кореляційних ритмограм і варіаційних пульсограм тварин контрольної та експериментальної груп. Нами були зафіксовані майже схожі зміни показників варіабельності серцевого ритму, під впливом кофеїну в самців та самок щурів. Споживання кофеїну в дозуванні 150 мг/кг протягом місяця щурами обох статей молодого віку мав сильніший вплив на самців у порівнянні з самками щурів відповідного віку. Отримані результати після місячного впливу кофеїну на щурів молодого віку, свідчать про переважання активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи та центральних механізмів регуляції серцевим ритмом як у самців, так і у самок щурів.

Ключові слова: кофеїн, вегетативна нервова система, варіабельність серцевого ритму, щури молодого віку.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Біохімічні механізми адаптації живих організмів за умов патогенезу», № державної реєстрації 0116U-000025.

Вступ. Не буде перебільшенням стверджувати, що на сьогоднішній день кофеїн у нашому суспільстві має шалену популярність. Кава, чай, какао, енергетичні напої, шоколад – це лише незначна частина кофеїновмісних продуктів, що стали невід'ємною складовою життя більшості людей [2, 9].

Відомим фактом є те, що в цілому кофеїн безпосередньо здійснює вплив на гомеостаз. У свою чергу, вегетативна нервова система забезпечує підтримання гомеостазу в організмі, що являє собою відносну динамічну сталість внутрішнього середовища та стійкість його основних фізіологічних функцій. Також вегетативна нервова система відіграє важливу роль у регуляції функціонування всіх систем та перебігу внутрішніх процесів в організмі. Забезпечує регуляцію обміну речовин відповідно до умов навколишнього середовища, тобто виконує важливу адаптаційно-трофічну функцію.

Одним із найбільш інформативних та сучасних методів дослідження вегетативної нервової системи є аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) [1, 4]. Відомо, що показники ВСР не лише характеризують стан серцевої регуляції, але є високоінформативним індикатором регуляторної активності всіх відділів автономної нервової системи.

У більшості випадків реакції на вплив різного роду хімічних речовин у самців та самок щурів різняться. Натомість для запобігання впливів циклічних змін у гормональній регуляції самок у дослідженнях найчастіше використовують самців. Саме для виявлення статевих особливостей реагування та з'ясування фізіологічних особливостей впливу кофеїну на вегетативні показники варіабельності серцевого ритму в дослідженні ми використовували як самців, так і самок щурів молодого віку репродуктивного періоду [5].

Виходячи з цього, питання щодо впливу кофеїну на вегетативне забезпечення діяльності організму в певному віковому періоді є безсумнівно, актуальним. Оцінка показників варіабельності серцевого ритму свідчить про відсутність чи наявність вірогідних змін, які в свою чергу характеризують збудження чи гальмування того чи іншого відділу вегетативної нервової системи та залучених при цьому можливих механізмів регуляції. Співвідношення між парасимпатичним й симпатичним відділами вегетативної нервової системи забезпечують підтримку не лише метаболічної рівноваги, але й функціонування всіх фізіологічних систем в організмі [3]. Отриманні результати можуть слугувати як основою для створення прогностичних моделей впливу кофеїну на людський організм, так і здобуттям нових даних щодо стану вегетативної нервової системи у щурів молодого віку

репродуктивного періоду під впливом відповідної речовини.

Мета роботи. Виявлення та оцінка фізіологічних особливостей впливу кофеїну на модуляцію вегетативних показників варіабельності серцевого ритму самців та самок щурів молодого віку репродуктивного періоду.

Матеріали і методи дослідження. 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).

Досліди були проведені на нелінійних безпородних білих щурах самцях та самках молодого віку репродуктивного періоду. Для щурів був проведений карантин відповідно до всіх правил зоогігієни. Самки та самці щурів утримувались у стандартних умовах для лабораторних тварин, а саме у світлому приміщенні з постійною температурою 20 – 25^{o}C та вологістю 40-45%. Клітки прибирались регулярно. Щотижня проводилась дезінфекція крутим окропом та 5-10% розчином їдкого лугу.

Раціон годування тварин складався з розрахунку добової потреби. У середньому для щурів він складає 30-32 г, з яких змішаного зернового корму – 25 г, овочів – 5-7 г. У питній воді щурів не обмежували [5].

Щури молодого віку репродуктивного періоду були розподіленні на 4 групи. До першої групи входили самці щурів (n=10), до другої – самки щурів (n=10) контрольних груп. Тварини даних груп перебували за стандартних умов утримання та мали звичайний харчовий раціон. Самці щурів (n=10), що входили до третьої групи та самки щурів (n=10) четвертої групи, мали стандартні умови утримання для лабораторних тварин та щоденно споживали кофеїн у дозуванні 150 мг/кг протягом місяця.

Електрокардіограму (ЕКГ) реєстрували в щурів за допомогою голчатих електродів (II стандартне відведення) [8]. Запис та цифрове перетворення сигналу ЕКГ проводили з використанням аналого-цифрового перетворювача, який було з'єднано з комп'ютером. Тривалість кожного запису ЕКГ щурів становила 1 хв. Аналізували частоту серцевих скорочень й тривалість інтервалу R–R. За даними будували кореляційну ритмограму (скатерограму – двомірне відображення ритму серця, яке дозволяє отримати характерні "мнемокартини", що властиві основним варіантам порушень серцевого ритму).

Для додаткової оцінки направленості вегетативного тонусу та характеру симпато-парасимпатичних активностей аналізувалась вибірка із 100 кардіоінтервалів при побудові варіаційної пульсограми. Для цього кардіоінтервали групували з інтервалом 0,005 с у діапазоні від 0,10 до 0,18 с.

Оцінювали показники аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР) за Р.М. Баєвським [1]. Визначали значення середньої частоти серцевого ритму (ЧСС); моду (Мо), як показник стану гуморального каналу регуляції ритму серця; амплітуду моди (АМо), що характеризує активність симпатичного відділу ВНС; варіаційний розмах (ВР), що відображає вплив парасимпатичного відділу ВНС; індекс вегетативної рівноваги (ІВР) – показник, який свідчить про їх співвідношення; індекс напруги (ІН) за допомогою якого відбувається визначення ступеня централізації управління синусовим вузлом [1, 3, 4, 6].

Математичний аналіз даних виконано в програмі Statistica 6.0. Результати представлені у вигляді M ± m, де M – середнє арифметичне значення, m – помилка середнього арифметичного значення. Отримані результати оброблялись за допомогою метода парних порівнянь з визначенням достовірності за t-критерієм Стьюдента. Зміни рахувалися достовірними при рівні значимості P<0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати нашого дослідження характеризують модуляцію показників варіабельності серцевого ритму щурів за умов впливу кофеїну. За допомогою отриманих відповідних даних здійснювалась оцінка стану симпатичної та парасимпатичної ланок, центральної та гормональної регуляцій вегетативної нервової системи самців та самок щурів молодого віку репродуктивного періоду після щоденного споживання кофеїну протягом місяця.

На **рисунку 1** представлені типові кореляційні ритмограми та варіаційні пульсограми самців (А) та самок (Б) щурів контрольних груп.

Скатерограма щурів самців (**рис. 1А**) являла собою відносно нерівномірну хмару, де основна сукупність точок була неоднаково розподілена у всіх частинах круга. Найчастіше зустрічались значення R-R інтервалів у діапазоні 0,150-0,154 с. Скатерограма щурів самок (**рис. 1Б**) характеризувалась зубчастою хмарою. На кореляційній ритмограмі самок щурів бачимо, що основна сукупність точок розміщена ближче до правого кута. При цьому значення R-R інтервалів, що найчастіше зустрічались знаходились в діапазоні 0,150-0,154 с.

Проаналізувавши кореляційні ритмограми самців та самок молодого віку щурів контрольної групи, можемо зазначити, що найчастіше зустрічались R-R інтервали в діапазоні 0,150-0,154 с., при цьому хмари мали однотипний вигляд. Отримані результати свідчать про переважання симпатикотонічного типу регуляції ритму серця щурів.

На **рисунку 2** зображено типові кореляційні ритмограми та варіаційні пульсограми щурів самців (А) та самок щурів (Б) молодого віку експериментальних груп. Скатерограма самців щурів молодого віку експериментальної групи являла собою стислу хмару за рахунок скупченого розміщення точок в системі

координат. Хмара мала форму п'ятикутника. Діапазон у якому найчастіше зустрічались значення R-R інтервалів становив 0,165-0,169 с.

Характеризуючи скатерограму самок щурів експериментальної групи, що перебували під впливом кофеїну протягом місяця, можна зазначити, що вона має вигляд досить стислої хмари невеликого розміру, що розміщується у верхньому правому куті. Найчастіше зустрічались значення R-R інтервалів у діапазоні 0,175-0,179 с.

Проаналізувавши кореляційні ритмограми самців та самок щурів після місяця щоденного споживання кофеїну, слід відзначити подібність у формі їх хмар – це є стислий п'ятикутник у самців та перевернута відповідна фігура у самок. Враховуючи розміщення хмар у системі координат, можемо говорити про переважання симпатикотонічного типу регуляції серцевого ритму. Натомість діапазон у якому розміщується значення R-R інтервалів, що найчастіше зустрічаються у самок щурів експериментальної групи має дещо вищий показник у порівнянні з самцями щурів даної групи.

Отже, відмінність між типовими кореляційними ритмограмами та варіаційними пульсограмами на **рисунках 1** та **2** навіть візуально є значно помітною. Ці відмінності полягають у наступному: по-перше в зображенні та розміщенні хмари, по-друге в діапазоні знаходження R-R інтервалів, які найчастіше зустрічаються. Бачимо, що під впливом кофеїну відповідні показники зазнають змін, які можна спостерігати на **рисунку 2**. Отримавши відповідні дані щодо наявності змін між кореляційними ритмограмами та варіаційними пульсограмами щурів контрольних та експериментальних груп, ми зробили статистичну обробку показників варіабельності серцевого ритму за всіма групами щурів. Відповідні результати представлені у **таблиці.**

Частота серцевих скорочень (ЧСС) самців щурів контрольної групи становила 355±0,48 уд/хв. Дані значення, які найчастіше зустрічались у записах в середньому складали 150,3±1,05 та являли собою показник моди (Mo). Показник амплітуди моди (AMo) у самців щурів контрольної групи становив 66,6±1,14. Варіаційний розмах (ВР) дорівнював 5,7±0,73. Індекс вегетативної рівноваги (ІВР) – 11,8±1,24. Показник ступеня централізації управління синусовим вузлом у щурів контрольної групи становив 39,4±1,99.

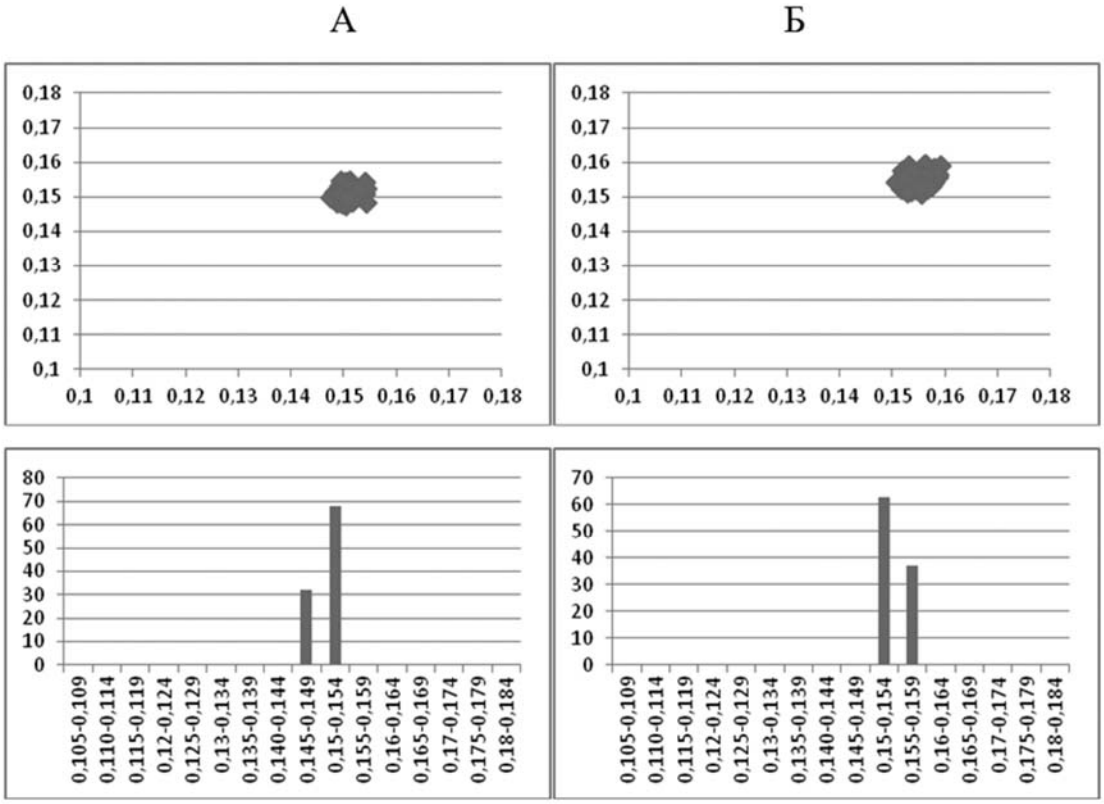


Рис. 1. Типові кореляційні ритмограми (зверху) та варіаційні пульсограми (знизу) самців щурів (А) та самок щурів (Б) молодого віку репродуктивного періоду контрольних груп.

Примітки. На ритмограмі: по осі абсцис та ординат – діапазон R-R інтервалів (с). На пульсограмі: по осі абсцис – діапазон R-R інтервалів (с), по осі ординат – кількість R-R інтервалів певного діапазону серед досліджених кардіоінтервалів (%)

Частота серцевих скорочень у самок щурів контрольної групи становила 344,9±2,57 уд/хв. При цьому показник Мо дорівнював 153,4±0,28. АМо у самок щурів молодого віку контрольної групи становить 55,2±1,76, ВР – 7,4±1,28, ІВР – 7,54±0,55, ІН – 24,6±1,73.

Представлені результати самців та самок щурів контрольних груп свідчать про переважання симпатикотонічного типу регуляції ритму серця, що відповідає загальним уявленням, а також показано в роботах інших авторів [3, 7].

ЧСС та Мо в самок щурів має незначне зниження відповідних показників в порівнянні з самцями щурів контрольної групи. Також у самок АМо характеризується зниженням на 17% відносно самців. Натомість, ВР у самок щурів становить 7,4±1,28, що на 30% перевищує відповідний показник у самців щурів. Зіставляючи отримані результати інтактних щурів різних статей, бачимо, що у самок показник ІВР виявляється нижчим на 36% порівняно з самцями щурів. У самок щурів контрольної групи також спостерігається вірогідне зниження ІН у 1,6 разів відносно самців щурів контрольної групи. Варто зазначити, що показники варіабельності серцевого ритму в самців та самок щурів контрольних груп вірогідно різнились. Самки щурів молодого віку характеризувались вірогідно нижчими значеннями таких показників, як: ЧСС, АМо, ВР, ІВР та ІН в порівнянні з самцями відповідного віку. Це пов'язано з тим, що самки та самці щурів мають різне функціонування гормонального фону та центральної нервової системи, саме тому й спостерігається різниця між значеннями їхніх показників ВСР, що також представлено у роботах інших авторів [4].

ЧСС у самців щурів під впливом кофеїну дорівнювала 396,2±2,73 уд/хв. Показник Мо становив 169,2±0,53. При цьому АМо складала 75,6±2,11%. Розмах коливань значень кардіоінтервалів дорівнював 3,2±0,15. ІВР у самців щурів експериментальної групи становив 23,9±0,42, ІН – 69,6±0,45.

ЧСС у самок щурів під впливом кофеїну становила 386,6±1,02 уд/хв. При цьому показник Мо у самок

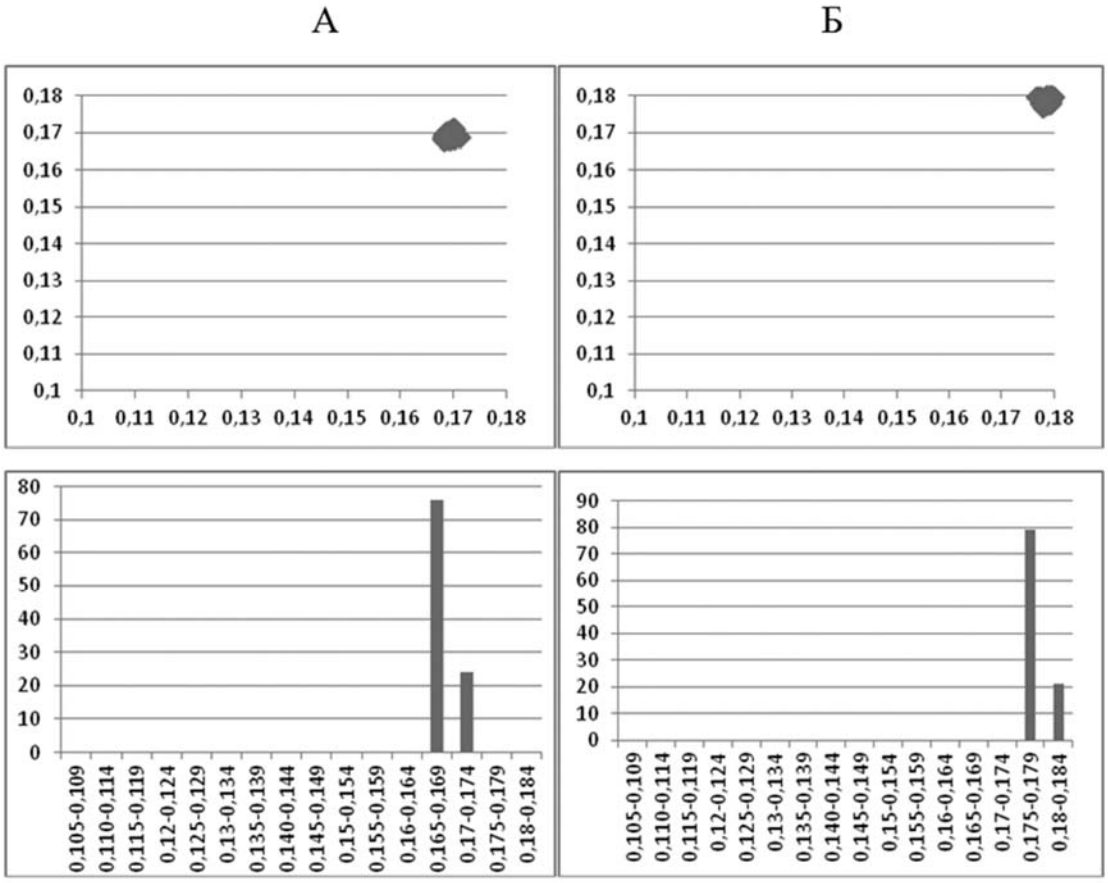


Рис. 2. Типові кореляційні ритмограми (зверху) та варіаційні пульсограми (знизу) самців щурів (А) та самок щурів (Б) молодого віку репродуктивного періоду експериментальних груп.

Примітки. На ритмограмі: по осі абсцис та ординат – діапазон R-R інтервалів (с). На пульсограмі: по осі абсцис – діапазон R-R інтервалів (с), по осі ординат – кількість R-R інтервалів певного діапазону серед досліджених кардіоінтервалів (%)

Таблиця – Показники варіабельності серцевого ритму досліджуваних щурів (M ± m)

Показники ВСР	I група, контроль, самці	II група, контроль, самки	III група, експер., самці	IV група, експер., самки
ЧСС, уд/хв.	355±0,48	344,9±2,57*	396,2±2,73**	386,6±1,02***
Мо, с	150,3±1,05	153,4±0,28	169,2±0,53**	172±2,55**
АМо, %	66,6±1,14	55,2±1,76*	75,6±2,11**	78±1,53**
ВР, мс	5,7±0,73	7,4±1,28*	3,2±0,15**	5,3±0,34*
ІВР, ум.од.	11,8±1,24	7,54±0,55*	23,9±0,42**	14,7±0,78***
ІН, ум.од.	39,4±1,99	24,6±1,73*	69,6±0,45**	41,8±1,56***

Примітки: * - вірогідні зміни між щурами контрольних та експериментальних груп, при p<0,05; ** - вірогідні зміни між самцями та самками щурів відповідних груп, при p<0,05.

щурів молодого віку експериментальної групи у середньому становив 172±2,55. Після місяця щоденного вживання самками щурів кофеїну їхні показники варіабельності серцевого ритму дорівнювали: ВР – 5,3±0,34, АМо – 78±1,53%, ІВР – 14,7±0,78, ІН – 41,8±1,56.

Отже, частота серцевих скорочень після місяця щоденного вживання самцями щурів кофеїну характеризувалась вірогідним підвищенням відносно щурів контрольної групи. Показник моди у самців щурів контрольної групи становив 150,3±1,05. Натомість у щурів експериментальної групи простежували вірогідне підвищення моди на 13 % відносно тварин контрольної групи. Така ситуація може свідчити про те, що під впливом кофеїну у самців щурів відбувається підвищення активації гуморальної регуляції серцевого ритму.

Варіаційний розмах у самців експериментальної групи характеризувався вірогідним зменшенням у 1,8 разів порівняно з показниками тварин контрольної групи. Таким чином, зменшення варіаційного розмаху є свідченням зниження активації парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Амплітуда моди в самців щурів контрольної групи становила – 66,6±1,14. Відповідний показник у самців експериментальної групи щурів склав 75,6±2,11. Зіставляючи отримані результати, бачимо, що під впливом кофеїну в самців щурів даний показник збільшився на 14%. Отримані результати відображають мобілізуючий вплив симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Значення індексу вегетативної рівноваги в самців молодого віку контрольної групи щурів дорівнювало 11,8±1,24. Відповідний показник у самців експериментальної групи порівнюючи з самцями інтактної групи збільшився у 2 рази та становив 23,9±0,42.

Проаналізувавши дані індексу напруження, можемо говорити про те, що під впливом кофеїну в самців відбулося значне вірогідне підвищення показника на 77% відносно самців контрольної групи.

У самок, як і у самців щурів після місячного вживання кофеїну простежувалось вірогідне підвищення частоти серцевих скорочень. Характеризуючи показник моди в самок щурів експериментальної групи слід зазначити вірогідне підвищення значень даного показника на 12% в порівнянні з самками щурів контрольної групи, що свідчить про зміну рівня функціонування синусового вузла, потенціал дії якого негайно поширюється на міокард передсердь. У самок щурів експериментальної групи спостерігали вірогідне збільшення АМо на 41% відносно самок інтактних щурів. Дані результати свідчать про підвищення активності симпатичного відділу ВНС. Також зазнали змін й показники ВР у самок щурів, які вживали кофеїн, відображенням чого є вірогідне зниження даного показника в 1,4 рази відносно самок щурів контрольної групи. Таким чином вплив кофеїну значною мірою знижує активність парасимпатичного відділу ВНС у самок щурів. Вірогідне підвищення ІВР на 95 % відносно самок щурів контрольної групи також є проявом впливу кофеїну на даний показник. Відповідна ситуація може свідчити про те, що кофеїн у даному випадку має збудливий вплив та активізує симпатичний відділ ВНС у самок щурів молодого віку репродуктивного періоду. Натомість вплив кофеїну на показники варіабельності серцевого ритму, а саме ІН самок молодого віку характеризувався вірогідним підвищенням в 1,7 разів у порівнянні з самками щурів контрольної групи. Це свідчить про підвищення активності симпатичної регуляції вегетативної нервової системи. Отже, вплив кофеїну на самок щурів молодого віку репродуктивного періоду характеризувався тенденцією до зменшення ВР та вірогідним підвищенням таких основних показників варіабельності серцевого ритму, як: Мо, АМо, ІВР та ІН.

Отже, отримані результати показників варіабельності серцевого ритму самців та самок щурів молодого віку після місячного вживання тваринами кофеїну характеризувались певними змінами. Вірогідного підвищення як у самців, так і у самок щурів зазнали такі показники, як: ЧСС, Мо та АМо. Натомість показник ВР під впливом кофеїну в самців мав вірогідне зниження в 1,9 разів та в самок характеризувався тенденцією до зниження в 1,4 рази. Відповідні дані свідчать про стан місцевого контуру регуляції та зниження активності парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Високий рівень підвищення показників після вживання кофеїну у самців

та самок щурів спостерігався серед значень ІВР та ІН. Виходячи з цього можемо говорити про те, що найбільший вплив кофеїн здійснює на центральні механізми регуляції вегетативної нервової системи та активність основних нейротрансмітерів. Так, було показано, що навіть одноразове введення кофеїну в дозі 100 мг/кг, спричиняє вплив на активність нейротрансмітерів, таких як: ГАМК, глутамат і допамін [10]. Вплив кофеїну та кофеїнової кислоти проявляється також й на активність ферментів (AChE, MAO, E-NTPase, E-NTDase) [9]. Також здійснюється активізація адаптаційно-компенсаторних реакцій та переважання у самок та самців щурів молодого віку процесів збудження за рахунок активації симпатичного відділу вегетативної нервової системи.

Висновки. Місяць щоденного вживання кофеїну призводив до вірогідних змін всіх показників варіабельності серцевого ритму у самців щурів, а саме: підвищення ЧСС, Мо та АМо в 1,1 рази, ІН в 1,8 разів, ІВР в 2 рази та зниження ВР в 1,9 рази. Вплив кофеїну протягом місяця на самок щурів найбільше відобразився вірогідними змінами на підвищенні показників ІН в 1,7 разів та ІВР в 1,9 рази. Споживання кофеїну в дозуванні 150 мг/кг протягом місяця щурами обох статей молодого віку мав сильніший вплив на самців щурів, про що свідчать значні вірогідні зміни показників варіабельності серцевого ритму в порівнянні з самками щурів відповідного віку. Отримані результати після місячного впливу кофеїну на щурів молодого віку, свідчать про переважання активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи та центральних механізмів регуляції серцевим ритмом як у самців, так і у самок щурів.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні змін показників варіабельності серцевого ритму самців та самок щурів різних вікових груп, а також вплив на них кофеїну.

References

1. Baevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, Gavrilushkin AP, i dr. Analiz variabelnosti serdechnogo ritma pri ispolzovanii razlichnyih elektrokardiograficheskih sistem. *Vestnik aritmologii*. 2001; 24: 65-87. [Russian].
2. Kalinina AG, Torhovskaya TI, Zabirova IG, Surkova LA. Vliyanie na organizm upotrebleniya komponentov “energeticheskih” napitkov. *Voprosyi narkologii*. 2013; 2: 92-105. [Russian].
3. Korolev IB, Kotelnikov VN, Osipov IO. Sravnitelnaya otsenka sostoyaniya simpaticheskogo i parasimpaticheskogo otdelov vegetativnoy nervnoy sistemyi pri povyishennom urovne arterialnogo davleniya u kryis. *Nauka i mir. Mezhdunarodnyiy nauchnyiy zhurnal*. 2014; 3 (7): 122-7. [Russian].
4. Kuryanova EV. K voprosu o primenenii spektralnyih i statisticheskih parametrov variabelnosti serdechnogo ritma dlya otsenki neyrovegetativnogo sostoyaniya organizma v eksperimente*. Byulleten SO RAMN*. 2009; 6: 30-7. [Russian].
5. Zapadnyuk IP, Zapadnyuk EA, Zahariya EA, i dr. *Laboratornyie zhivotnyie: razvedenie, soderzhanie, ispolzovanie v eksperimente*. K: Vischa shkola; 1983. 383 s. [Russian].
6. MelnIkova OZ. Zmini pokaznikiv variabelnosti sertsevogo ritmu schuriv pri zastosuvanni na tli hronichnogo stresu gidazepamu. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya*. 2013; 12 (43): 212-5. [Ukrainian].
7. Skuratova NA. Eksperiment s plavatelnoy probkoy: pokazateli kardiointervalografii kryis v modeli ezhednevnyih fizicheskih nagruzok. *Problemyi zdorovya i ekologii*. 2014; 2 (40): 76-81. [Russian].
8. Umanskiy VYa, Hripachenko IA, Zinkovich II. Tonus vegetativnoy regulyatsii u laboratornyih kryis v svete tehnologii spektralnogo analiza variabelnosti serdechnogo ritma. *Arhiv klinicheskoy i eksperimentalnoy meditsinyi*. 2003; 12 (1): 65-72. [Russian].
9. Akomolafe SF, Akinyemi AJ, Ogunsuyi OB, Oyeleye SI, Adeoyo OO, Allismith YR. Effect of caffeine, caffeic acid and their various combinations on enzymes of cholinergic, monoaminergic and purinergic systems critical to neurodegeneration in rat brain – In vitro. *NeuroToxicology*. 2017; 62: 6-13. DOI: 10.1016/j.neuro.2017.04.008.
10. Owolabi JO, Olatunji SY, Olanrewaju AJ. Caffeine and cannabis effects on vital neurotransmitters and enzymes in the brain tissue of juvenile experimental rats. *Annals of Neurosciences*. 2017; 24 (2): 65-73. doi: 10.1159/000475895.

УДК 612.17:547.857.4]:599.323.41

ВЛИЯНИЕ КОФЕИНА НА ВЕГЕТАТИВНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА САМОК И САМЦОВ КРЫС МОЛОДОГО ВОЗРАСТА ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Муквич В. В., Ляшенко В. П., Лукашов С. М.

Резюме. В представленной статье проведена оценка изменений показателей кардиоинтервалографии нелинейных самцов и самок крыс молодого возраста репродуктивного периода после месяца ежедневного употребления кофеина. Также проанализированы показатели типичных корреляционных ритмограмм и вариационных пульсограмм животных контрольной и экспериментальной групп. Нами были зафиксированы почти схожие изменения показателей вариабельности сердечного ритма, под влиянием кофеина у самцов и самок крыс. Потребление кофеина в дозировке 150 мг/кг в течение месяца крысами обоих полов молодого возраста сильнее повлияло на самцов по сравнению с самками крыс соответствующего возраста.

Полученные результаты после месячного воздействия кофеина на крыс молодого возраста, свидетельствуют о преобладании активности симпатического отдела вегетативной нервной системы и центральных механизмов регуляции сердечным ритмом как у самцов, так и у самок крыс.

Ключевые слова: кофеин, вегетативная нервная система, вариабельность сердечного ритма, крысы молодого возраста.

UDC 612.17:547.857.4]:599.323.41

The Influence of Caffeine on the Autonomous Functioning of Young Female and Male Rats' organisms according to Heart Rate Variability Indicators

Mukvych V. V., Liashenko V. P., Lukashov S. M.

Abstract. Undoubtedly caffeine is widespread in modern society. Coffee, tea, cocoa, energy drinks, chocolate are just few highly popular examples of the caffeine-containing products that have become an integral part of most people's lives. Therefore, the impact of caffeine on the organism' autonomous functioning in a particular age period is extremely important. Assessment of heart rate variability indicates the absence or presence of possible changes, which also describes the excitation or inhibition of a particular part of the autonomic nervous system, as well as possible cardiac regulation mechanisms that are involved in this process. The ratio between the parasympathetic and sympathetic nervous system supports both the metabolic balance and all physiological body systems' functioning. The obtained results can serve the basis for creating prognostic models of the caffeine effect on human body, and obtaining new data towards the nervous system of pubertal rats autonomous functioning under the influence of the particular substance.

The experiments were carried out on non-linear mongrel white pubertal male and female rats. Rats of the corresponding age were divided into 4 groups. The control animals were kept in regular conditions of detention and had a normal diet. Male and female rats of experimental groups were kept in regular detention conditions for laboratory animals and daily consumed caffeine at a dosage of 150 mg/kg for one month. An electrocardiogram (ECG) was recorded using needle electrodes (II standard lead).

The paper assesses the changes in heart rate variability (HR, Mo, AMo, VAR, AEI, SI) of non-linear pubertal male and female rats after one month of daily caffeine intake. Taking into consideration that the analysis of heart rate variability (HRV) is one of the most informative and neoteric methods of research of the nervous system' autonomous functioning, the indices of typical correlation rhythmograms and variation pulsograms of animals of the control and experimental groups were analyzed. The monthly caffeine usage by rats of both sexes indicated that the changes in the indices on correlation rhythmograms and variationalpulsograms were noticeable even visually. Such differences were discovered: firstly in the image and location of the cloud, secondly in the range of the R-R intervals location that were the most common. We recorded similar changes in heart rate variability indices, which reflect the features of its regulation, under the influence of caffeine on both male and female young rats. Daily caffeine consumption during one month resulted in significant changes in all indicators of cardiac rhythm variability of male rats, namely, an increase in heart rate, Mo and AMo by 1.1, SI by 1.8, AEI by 2 and VAR decrease by 1.9. Significant changes for female rats were increase of SI by 1.7 and AEI by 1.9. Consumption of caffeine, at a dosage of 150 mg / kg, for one month by young rats of both sexes had a stronger effect on male compared to female rats of the corresponding age. The results obtained after monthly caffeine exposure to young rats indicated a predominance of activity of the heart rate regulation mechanisms, both for males and females. The study clarified that under the influence of caffeine on young rats there was observed a predominance of sympathetic over parasympathetic autonomous nervous system, an increase in the heart rate, a decrease in VAR and an increase in other indicators of heart rate variability. Thus, the adaptation-compensatory reactions were activated and the excitation processes predominated in the pubertal female and male rats due to the activation of the sympathetic autonomous nervous system.

Keywords: caffeine, autonomous nervous system, heart rate variability, young rats.

Стаття надійшла 10.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.216
УДК 616.2/00/003.9:616.153.915:612

Пилипенко Н. О.

ПОРУШЕННЯ У СИСТЕМІ ПОЛ-АОЗ У ОСІБ ПРАЦЮЮЧИХ В УМОВАХ ВИСОКОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ АБІОТИЧНИХ ЧИННИКІВ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразина
npylypenko.kharkiv@gmail.com

Порушення вентиляції легенів в наслідок тривалого контакту з виробничим пилом, як обструктивне так і реструктивне (ОТПВ та РТПВ) призводять до суттєвого погіршення якості життя, стійкого порушення працездатності та інвалідизації, тому потребує пошуку критеріїв і методів оцінки показників ранніх метаболічних зрушень.

У працюючих в умовах ливарного виробництва були проаналізовані показники стану систем перекісного окислювання ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ), оскільки їм належить ведуча роль в процесах адаптації здорового організму до екстремальних умов.

У осіб з ОТПВ та РТПВ спостерігалась різноспрямована динаміка зрушень в системи ПОЛ-АОЗ. Більш виражені відхилення від показників групи здорових працюючих виявлено у осіб з ОТПВ: по системі ПОЛ зростання інтенсивності швидкого спалаху з Fe^{2+} та підвищення рівню малонового діальдегіду, по АОЗ збільшення показників $ХЛН_2О_2$сп., $ХЛН_2О_2$сум. та кількості церулоплазміну в крові.

Ключові слова: реструктивні та обструктивні типи порушення вентиляції, система ПОЛ-АОЗ, виробнича пил.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота була виконана на базі НДІ гігієни труда і професіональних захворювань у рамках НДР інституту «Клініко-епідеміологічні дослідження стану здоров'я та умов праці з впровадженням концепції управління ризиками професійної та виробничо-обумовленої захворюваності у працівників машинобудування, які працюють у шкідливих та небезпечних умовах», № державної реєстрації 01080005245.

Вступ. Тривала дія несприятливих виробничих факторів на респіраторну систему працюючих, особливо високий вміст в робочій зоні виробничого пилу, призводить до порушення вентиляції легенів, що, в ряді випадків, виявляється у вигляді реструктивних або обструктивних типів порушення дихання [1, 2]. Своєчасне виявлення цих порушень викликає суттєві складності через слабку виразистість клінічних проявів і потребує подальшого пошуку критеріїв і методів оцінки показників ранніх метаболічних зрушень [3, 4].

На думку низки авторів первинні зрушення при формуванні патології дихальної системи тісно взаємопов'язані з перенапруженням механізмів утилізації активних форм кисню і ступенем порушень у системі ПОЛ-АОЗ, та, в значній мірі, визначаються станом імунної системи організму [5].

Як відомо, імунологічні та біохімічні дані визначають головні складові гомеостазу крові, тому, наряду з вивченням імунологічної реактивності організму працюючих в умовах ливарного виробництва, було доцільним проаналізувати показники стану систем перекісного окислювання ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантного захисту (АОЗ), як найбільш інформативні ланки гомеостазу, оскільки їхній дисбаланс лежить в основі порушень метаболізму в цілому, і який, у значній мірі, впливає на стан клітинних мембран. Крім того, при розвитку патології, у тому числі професійного ґенеза, серед показників метаболізму система ПОЛ-АОЗ відрізняється ранніми відхиленнями та їм належить ведуча роль як у процесах адаптації здорового організму до екстремальних умов, так і в розвитку порушень при недостатності компенсаторних реакцій. Зокрема, вважається доведеним, що зміни в протіканні процесів ПОЛ є істотним пусковим механізмом у розвитку того чи іншого типів порушення дихання при контакті з пилом. До вивчення були прийняті показники, що відображають стан початкових, проміжних і кінцевих етапів ПОЛ: хемілюмінесценція сироватки при навантаженні Fe^{2+} ($ХЛFe^{2+}$сп., $ХЛFe^{2+}$сум.), дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), а також, показники, які нерозривно зв'язані з процесами ПОЛ – показники системи антиоксидантного захисту: хемілюмінесценція сироватки при навантаженні перекисом водню ($ХЛН_2О_2$сп., $ХЛН_2О_2$сум.), а також активність одного з найбільш ємних антиоксидантів сироватки крові – церулоплазміну (ЦП) [6, 7].

Мета дослідження – вивчення показників ПОЛ та АОЗ у осіб з реструктивним та обструктивним

типами порушення вентиляції легень професійного ґенезу.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводилося на клінічній базі НДІ гігієни праці та професійних захворювань ХНМУ (НДІ ГП та ПЗ ХНМУ). У дослідженні брали участь особи, які знаходились в умовах підвищеної концентрації пилу, який представлено ливарними аерозолями та SO_2. З них: 107 практично здорових осіб, 101 особа з обструктивним типом порушення вентиляції (ОТПВ), який обумовлений хронічним обструктивним захворюванням легень та 41 особа з реструктивним типом порушення вентиляції (РТПВ), який обумовлений дифузним пневмофіброзом.

Від кожної людини отримано письмову згоду на проведення дослідження, згідно з рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р., директиви Європейського товариства 86/609 стосовно участі людей у медико-біологічних дослідженнях.

Виходячи із сучасних уявлень про механізми перекісного окислення ліпідів (ПОЛ) та системи антиоксидантного захисту (АОЗ) в організмі та методичних підходів реєстрації інтенсивності окремих етапів ПОЛ, було обрано визначення інтенсивності спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ), а також швидкого спалаху та світлосуми хемілюмінесценції індукованої іонами двовалентного заліза (ХЛFe^{2+}сп., ХЛFe^{2+}сум.) та перекису водню (ХлH_2O_2сп., ХлH_2O_2сум.).

СХЛ відображає швидкість вільно-радикальних процесів у цілому, її рівень в групі здорових працюючих – (68,1±5,3) імп/с.

Іони Fe^{2+} визначають протікання ланцюгової реакції перекісного окислення наступним шляхом: вступаючи в реакцію з гідроперекисю, вони викликають появу вільних радикалів і розгалужування ланцюга окислення, взаємодіють з вільними радикалами і інгібують ланцюгове окиснення. Експоненціально розвиток процесу окислення ліпідів істотно залежить від присутності іонів Fe^{2+} і їх концентрації: скорочення довжини ланцюгів перекісного окислення при збільшенні концентрації заліза; перемикання реакції сповільнюється на самоприскорення при зниженні кількості іонів Fe^{2+}, тому показники інтенсивності ХЛFe^{2+}сп. та ХЛFe^{2+}сум. використовувались для характеристики швидкості протікання проміжних етапів ПОЛ, їх рівень в групі порівняння складав відповідно (193,4±12,8) і (125,6±4,3) імп/с.

Стан систем антирадикального і антиокислювального захисту визначався за показниками ХлH_2O_2сп., ХлH_2O_2сум. При навантаженні системи перекисом водню, система отримує додаткову кількість вільних радикалів, що утворюються в ході ланцюгової реакції, початковою ланкою якої є розкладання перекису водню ($2H_2O_2 \rightarrow 2HO+O_2$), далі молекулярний кисень взаємодіє з органічною сполукою з утворенням гідроперекисів і вільних радикалів. При активації молекули кисню розриваються не два, а тільки один хімічний зв'язок, в результаті чого утворюється перекисна група-О-О, яка і приєднується, утворюючи перекис останнього. Головним первинним продуктом ферментативного окислення органічних сполук молекулярним киснем є гидроперекиси, що утворюються в результаті реакції: $RH- + O_2 \rightarrow ROOH$. Таким чином, додана до зразку сироватці перекис водню розкладається біосистемою з утворенням вільних радикалів, які ініціюють ПОЛ, а інтенсивність ХЛ ініційованої перекисом водню, відображає сумарну кількість біоантиокислювальної активності супероксиддисмутази та каталази, що дозволяє судити про стан АОЗ. Показники ХлH_2O_2сп. та ХлH_2O_2сум. в групи здорових працюючих мали наступні значення: (3769,5±302,0) та (2188,3±184,0) імп/с відповідно.

Визначення інтенсивності ХЛ в сироватці крові проводилося на хемілюмінометрі ХЛМЦ-01, що дозволило вимірювати інтенсивність надслабкого світіння біопроб у діапазоні від 200 до 600 нм у режимі рахунку фотонів.

Комплекс прийнятих до вивчення біохімічних методів оцінки системи ПОЛ-АОЗ включав також визначення в сироватці і цільній крові обстежуваних первинних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югатів (ДК) за допомогою спектрофотометрії при 233 нм, рівень ДК в групі порівняння – (5,24±0,87) мкМ/л. Стан системи ПОЛ також оцінювали по рівню одного з кінцевих продуктів ПОЛ – рівню малонового діальдегіду (МДА), який визначався за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (вміст МДА в групі здорових – (8,79±0,51) мкМ/л), церулоплазміну – (12,8±1,1) мг%.

Результати досліджень та їх обговорення. При аналізі показників системи ПОЛ-АОЗ осіб з ОТПВ та РТПВ в порівнянні зі здоровими працюючими було виявлено ряд особливостей в залежності від типу порушення дихання (**табл.**).

У порівнянні зі здоровими працюючими (68,1±5,3) імп/с в обох групах виявлено достовірне зниження СХЛ. У групі осіб з ОТПВ (38,9±3,5) імп/с відхилення склали 49,2 % і значно більші – 52,9 % осіб з РТПВ (32,7± 8,0) імп/с.

Проведені дослідження показників системи ПОЛ зазначених вище груп, дозволили виявити загальну закономірність – різноспрямованість зрушень по групах. Так, у осіб з ОТПВ в 3 рази збільшувалася інтенсивність швидкого спалаху з Fe^{2+} (595,7±65,3) імп/с, при цьому зафіксовані зміни сумарного світіння (ХЛFe^{2+}сум.) (141,3±6,1) імп/с

Таблиця – Показники ПОЛ-АОЗ у обстежених

Показники	Здорові працюючі	Працюючи з ОТПВ	Працюючи з РТПВ
n	107	101	41
СХЛ, імп/с	68,1±5,3	38,9±3,5*	32,7±8,0*
ХЛFe^{2+}сп., імп/с	193,4±12,8	595,7±65,3*	154,44±23,4
ХЛFe^{2+}сум., імп/с	125,6±4,3	141,3±6,1*	79,1±11,3*
ХЛH_2O_2сп., імп/с	3769,5±302,0	4434,3±285,9*	3722,1±511,0
ХЛH_2O_2сум., імп/с	2188,3±184,0	2606,0±231,7*	2485,8±163,2
Дієнові кон'югати, мкМ/л	5,24±0,87	6,22±0,65	5,14±0,79
Малоновий діальдегід, мкМ/л	8,79±0,51	13,63±1,78*	10,68±2,25
Церулоплазмін, мг%	12,8±1,1	15,95±0,70*	12,9±1,81

***Примітка**:* * – зрушення достовірні в порівнянні з групою здорових працюючих (P <0,05).

хоча і досягали достовірності, проте були менш вираженими – 12,5 %. Аналогічна спрямованість змін спостерігалася і за змістом малонового діальдегіду (13,63±1,78) мкМ/л, в цьому випадку здвиг склав 55,1 %. У змісті проміжних продуктів ПОЛ – дієнових кон'югантів простежувалася аналогічна тенденція, проте, в цьому випадку достовірних змін не реєструвалося.

Для показників ПОЛ осіб з РТПВ простежувалась протилежна за спрямованістю динаміка. Крім того, виявлені відхилення від показників здорових працюючих були не такими значними як у осіб з ОТПВ. Так, у осіб з РТПВ достовірні зміни фіксувалися лише по ХЛFe^{2+}сум. (79,0±11,34) імп/с на 37,1 %. Рівень проміжних і кінцевих продуктів ПОЛ: ДК (5,14±0,79) мкМ/л и МДА (10,68±2,25) мкМ/л в цьому випадку були близькі до показників у здорових працюючих відповідно (5,24±0,87) мкМ/л і (8,79±0,51) мкМ/л.

Динаміка зрушень показників системи АОЗ в групах з порушенням вентиляції легень відповідала спрямованості яка спостерігалась по системі ПОЛ. Як видно, з отриманих даних у осіб з РТПВ показники зберігалися на рівні групи здорових працюючих. У осіб з ОТПВ система АОЗ активізувалася, про що можна судити по достовірним зрушенням ХЛH_2O_2сп. (4434,3±285,9) імп/с – на 17,6 %, ХЛH_2O_2сум. (2606,0±231,7) імп/с – на 19,1 % та вмісту церулоплазміну – на 24,6 %.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що зміни, які реєструвались в групах з порушенням вентиляції легенів, мали різний характер: у осіб з ОТПВ компенсаторні механізми при збільшенні інтенсивності окремих етапів ПОЛ-АОЗ були недостатньо ефективні, оскільки швидкість протікання кінцевих етапів ПОЛ підвищувалась, крім того накопичувались агресивні продукти гідроперекису ліпідів та МДА.

Висновки

1. В стані системи ПОЛ-АОЗ виявлено різноспрямованість зрушень в групах осіб за порушенням вентиляції легенів: більш виражені відхилення від показників групи здорових працюючих були у осіб з ОТПВ, де по системі ПОЛ спостерігалось зростання інтенсивності швидкого спалаху з Fe^{2+} і підвищення рівню малонового діальдегіду, та інтенсифікація процесів антиоксидантного захисту, яка реєструвалась по збільшенню показників ХЛH_2O_2сп., ХЛH_2O_2сум. та кількості церулоплазміну в крові.
2. У осіб з ГТПВ спрямованість зрушень показників ПОЛ була протилежною за направленістю по відношенню к групі з ОТПВ, достовірні зміни фіксувалися лише по ХЛFe^{2+}сум.

Перспективи подальших досліджень. Перспективними напрямками подальшого дослідження є вивчення в стану системи ПОЛ-АОЗ в залежності від тривалості контакту з шкідливим фактором та знаходження предикторів раннього розвитку порушень вентиляції легень.

References

1. Eselevich SA, Razumov VV. O patogeneticheskom edinstve pnevmokoniozov i pylevogo bronkhita. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2007; 7: 28-32. [Russian].
2. Leshchenko IV, Baranova II, Yakovleva NA, Lozovskaya MV. Rasprostranennost khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh na krupnykh promyshlennykh predpriyatiyakh. *Atmosfera*. 2004; 1: 49-52. [Russian].
3. Chernyaev AL, MV. Samsonova Vospalenie pri khronicheskoy obstuktivnoy bolezni legkikh: molekulyarnye osnovy patogeneza. *FGU NII pulmonologii FMBA Rossii*. 2011; 2: 12-8. [Russian].
4. Polyakova IN. Aktualnye voprosy professionalnykh zabolevaniy legkikh i perspektivnye napravleniya issledovaniy. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2007; 7: 1-5. [Russian].
5. Dimopoulos G, Lerikou M, Tsiodras S, Chranioti A, Perros E, Anagnostopoulou U, Armaganidis A, Karakitsos P. Viral epidemiology of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012; 25 (1): 8-12. PMID: 21983132. DOI: 10.1016/j.pupt.2011.08.004.

6. Pham Q. Pneumoconsosis and asbestosis: Their global impact on lung diseases. *J Tuberc and Lung Disease*. 2008; 2 (2): 182-4.
7. Zarembo IA. Khronicheskaya obstuktivnaya bolezn legkikh: rasprostranennost i smertnost. *Allergologiya*. 2006; 1: 14-9. [Russian].

УДК 616.2/00/003.9:616.153.915:612

НАРУШЕНИЯ В СИСТЕМЕ ПОЛ-АОЗ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ АБИОТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Пилипенко Н. О.

Резюме. Нарушения вентиляции легких вследствие длительного контакта с производственной пылью, как обструктивное так и реструктивное (ОТНВ и РТНВ), приводят к существенному ухудшению качества жизни, устойчивому нарушению работоспособности и инвалидизации, поэтому актуален поиск критериев и методов оценки показателей ранних метаболических сдвигов.

У работающих в условиях литейного производства были проанализированы показатели состояния систем перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ), поскольку им принадлежит ведущая роль в процессах адаптации здорового организма к экстремальным условиям.

У лиц с ОТНВ и РТНВ наблюдалась разнонаправленная динамика сдвигов в системе ПОЛ-АОЗ. Более выраженные отклонения от показателей группы здоровых работающих выявлены у лиц с ОТНВ: по системе ПОЛ рост интенсивности быстрой вспышки с Fe^{2+} и повышение уровня малонового диальдегида, по АОЗ – увеличение показателей $ХЛН_2О_2$сп., $ХЛН_2О_2$сум. и количества церулоплазмина в крови.

Ключевые слова: реструктивные и обструктивные типы нарушения вентиляции, система ПОЛ-АОЗ, производственная пыль.

UDC 616.2/00/003.9:616.153.915:612

Violations in the LPO-AOP System in the Conditions of the Visible Concentration of Abiotic Factors

Pilipenko N. O.

Abstract. Disturbances of lungs ventilation due to prolonged exposure of industrial dust, which is represented by foundry aerosols such as SO_2, both obstructive and restrictive (OTVD and RTVD) lead to a significant deterioration in the quality of life and disability. The timely detection of these disorders is a significant complication due to the weak manifestation of clinical symptoms and requires further search for criteria and methods for measuring the early metabolic changes. The timely detection of these disorders has significant complexity due to the insignificant manifestation of clinical symptoms and requires further searching of criteria and methods for assessing the early metabolic shifts.

The study involved people who contact with high dust concentration of foundry aerosols and SO_2. Among them are: 107 practically healthy persons, 101 persons with obstructive type of ventilation disorders (OTVD) due to chronic obstructive pulmonary disease and 41 persons with restructive type of ventilation disorders (RTVD), which is caused by diffuse pneumatic fibrosis.

The state of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant protection (AOP) systems of foundry industry workers was analyzed.

The indices reflecting the state of the initial, intermediate and final stages of the LPO were studied: serum chemiluminescence with Fe^{2+} (spontaneous and total), ($CHLFe^{2+}$sp., $CHLFe^{2+}$t.), diene conjugates (DC), malonic dialdehyde (MDA), as well as indices, antioxidant protection systems: chemiluminescence of serum loaded with hydrogen peroxide ($CHLH_2O_2$sp., $CHLH_2O_2$t.) and activity of ceruloplasmin (CP) as blood serum antioxidants.

The obtained results indicate that the changes in groups with a lung ventilation disorder have different characteristics: when the intensity of the stages of LPO-AOP was increased (patients with OTVD), the compensatory mechanisms were not effective, the velocity of the final stages of LPO was increased, spontaneous Fe^{2+} aggressive lipid hydroperoxide products and MDA were accumulated, antioxidant protection increase of the XLH_2O_2sp., XLH_2O_2t and increase of ceruloplasmin level in blood serum were recorded.

As for persons with RTVD, the shifting of LPO was recorded only on $CHLFe^{2+}$t.

Keywords: restructive and obstructive types of ventilation disorders, LPO-AOP system, industrial dust.

Стаття надійшла 15.06.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.220
УДК 577.27:591.85:[599.323.4]-047.37

Пилипенко С. В.

КОНЦЕНТРАЦІЯ ПРО- ТА АНТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ОМЕПРАЗОЛУ ТА ОДНОЧАСНОГО ВВЕДЕННЯ МУЛЬТИПРОБІОТИКІВ І ОМЕПРАЗОЛУ

Полтавський національний педагогічний університет ім. В. Г. Короленка

pilipenko_s@ukr.net

На сьогоднішній день дані літератури що до ролі цитокінів у запальному процесі в шлунку і кишечнику, який розвивається на фоні тривалої гіпоацидності шлункового соку за відсутності *H. pylori* інфікування, обмежені і стосуються лише окремих цитокінів.

Мета дослідження – дослідити баланс про- та антизапальних цитокінів у сироватці крові щурів під час тривалої гіпоацидності шлункового соку та вплив на нього мультипробіотиків.

Дослідження проведені на білих нелінійних щурах-самцях з початковою вагою 160-180 г, розділених на чотири групи по 10 тварин у кожній. Щури I групи слугували контролем, їм упродовж 28 днів щоденно внутрішньоочеревенно (в/о) вводили 0,5 мл води для ін'єкцій. Щурам II групи щоденно упродовж 28 днів вводили один раз на добу внутрішньоочеревинно (в/о) омепразол (виробництва "Sigma-*Aldrich*" США) в дозі 14 мг/кг, розчинений в 0,2 мл води для ін'єкцій. Тваринам третьої групи один раз на добу упродовж 28 діб сумісно вводили омепразол та мультипробіотик "Симбітер® ацидофільний" концентрований (Симбітер). Тваринам четвертої групи один раз на добу упродовж 28 діб сумісно вводили омепразол та мультипробіотик "Апібакт®" (Апібакт).

Мультипробіотики Симбітер і Апібакт (виробництва НВК "О.Д. Пролісок", Україна) вводили сумісно з омепразолом п/о в дозі 140 мг/кг ($1,4*10^{10}$ КУО/кг).

Пригнічення секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів упродовж 28-ми днів омепразолом приводило до дисбалансу між про- та антизапальними цитокінами: концентрації прозапальних цитокінів ІФН-γ, ФНП-α, ІЛ-1β істотно зростали, ІЛ-12 40р зменшувалась, а ІЛ-6 не змінювалась. Одночасно змінювались концентрації протизапальних цитокінів: концентрація ІЛ-4 зменшувалась, а ІЛ-10 зростала.

Тривале введення мультипробіотичних препаратів на фоні шлункової гіпохлоргідрії суттєво зменшувало прояви запального процесу в слизових оболонках шлунка та товстої кишки, що проявлялось у нормалізації балансу між про- та антизапальними цитокінами.

Ключові слова: запальний процесс, цитокіни, сироватка крові, мультипробіотики, гіпоацидність шлункового соку, омепразол.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках наукової теми Навчально-наукового центру «Інститут біології» Київського національного університету імені Тараса Шевченка як складова частина комплексної теми «Механізми реалізації адаптаційно-компенсаторних реакцій організму за умов розвитку різних патологій», № держ. реєстрації 0111U004648.

Вступ. З 90-х років минулого століття починаються інтенсивні дослідження етіологічної ролі *H. pylori* не тільки в розвитку виразкової хвороби, але і в запаленні слизової оболонки шлунку. Загальноприйнято, що в основі виразкової і пухлинної хвороби шлунка, а також запальних захворювань кишечника лежить хронічне запалення, викликане *H. pylori* [8, 12, 14, 21, 27, 30]. Що стосується ролі цитокінів у запальному процесі в шлунку і кишечнику, що розвивається на фоні тривалої гіпоацидності шлункового соку за відсутності *H. pylori* інфікування, дані літератури обмежені і стосуються лише окремих цитокінів. Так, показано, що надекспресія ІЛ-1β, за відсутності *H. pylori* інфікування, є необхідною у розвитку раку шлунка, і даний цитокін є одним з важливих прозапальних цитокінів, рівень яких змінюється під час *H. pylori* інфекції, що приводить до атрофії слизової оболонки шлунка, метаплазії і неопластичної трансформації [11, 28, 29].

Мета дослідження – дослідити баланс про- та антизапальних цитокінів у сироватці крові щурів під час тривалої гіпоацидності шлункового соку та вплив на нього мультипробіотиків.

Обєкт і методи дослідження. Дослідження проведені на білих нелінійних щурах-самцях з початковою вагою 160-180 г, розділених на чотири групи по 10 тварин у кожній. Щури I групи слугували контролем, їм упродовж 28 днів щоденно внутрішньоочеревенно (в/о) вводили 0,5 мл води для ін'єкцій. Щурам II групи щоденно упродовж 28 днів вводили один раз на добу внутрішньоочеревинно (в/о) омепразол (виробництва "Sigma-*Aldrich*" США) в дозі 14 мг/кг, розчинений в 0,2 мл води для ін'єкцій [1]. Тваринам третьої групи один раз на добу упродовж 28 діб сумісно вводили омепразол та мультипробіотик "Симбітер® ацидофільний" концентрований (Симбітер). Тваринам четвертої групи один раз на добу упродовж 28 діб сумісно вводили омепразол та мультипробіотик "Апібакт®" (Апібакт).

Мультипробіотики Симбітер і Апібакт (виробництва НВК "О.Д. Пролісок", Україна) вводили сумісно з омепразолом п/о в дозі 140 мг/кг ($1,4*10^{10}$ КУО/кг) [Вірченко О.В. та ін., 2013].

Тварин утримували в акредитованому віварію Навчально-наукового центру "Інститут біології" Київського національного університету імені Тараса Шевченка згідно зі "Стандартними правилами по упорядкуванню, устаткуванню та утриманню експериментальних біологічних клінік (віваріїв)". Всі експерименти проведені відповідно до Закону України № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Перед початком експерименту щурів утримували на голоді з вільним доступом до води упродовж 12 годин.

Концентрацію ІФН-γ, ФНП-α, ІЛ в сироватці крові щурів визначали імуноферментним методом за допомогою комерційних наборів («GE Healthcare: Amersham», Великобританія) [7]. В лунки імунологічних планшетів (96 лунок), які попередньо імобілізовані антитілами до цих цитокінів, вносили 50 мкл зразку сироватки крові та паралельно в окремі лунки вносили 50 мкл рекомбінантного стандарту відповідного цитокіну для побудови калібрувального графіку. Потім в усі лунки додавали стандартний розчинник, що містить 0,1% азид натрію, та інкубували при 25° С протягом 1 год. Після інкубації лунки 3 рази промивали буфером для відмивання, вносили антитіла мічені біотином по 100 мкл в кожну лунку та інкубували при 25° С протягом 30 хв. Далі лунки 3 рази промивали буфером для відмивання, вносили по 100 мкл розчину стрептовідин-пероксидази хрону і інкубували при 25° С 30 хв. Потім 3 рази промивали буфером, вносили до кожної лунки по 100 мкл тетраметилбензидин-субстрату та інкубували в темряві при 25° С протягом 30 хв. Після інкубації зупиняли реакцію шляхом внесення в кожну лунку 100 мкл стоп-реагенту, що містив 0,18 М сульфатної кислоти, та вимірювали абсорбцію на рідері (ELx800, Bio-Tek Instruments, США) при 450 і 550 нм. При обрахуванні враховували поправку на оптичну похибку планшета, шляхом віднімання показників при 550 нм від показника при 450 нм. Концентрацію цитокінів вираховували за калібрувальним графіком, побудованим за рекомбінантним стандартом. Всі зразки були проаналізовані в трьох повторах. Концентрацію цитокінів виражали в пг/мл сироватки крові.

Результати досліджень та їх обговорення. Ми визначали вміст про- та антизапальних цитокінів в сироватці крові щурів у щурів контрольної групи та після 28-ми днів пригнічення секреції HCl омепразолом в шлунку, а також за умов тривалого введення омепразолу і запропонованих засобів корекції, а саме – пробіотичних препаратів, одним з механізмів впливу яких на імунну відповідь є їх здатність індукувати синтез цитокінів [20, 22].

Встановлено, що після 28 днів введення омепразолу концентрація прозапального цитокіну ІФН-γ зростала на 58,5% ($p<0,05$). Це відбувалось на фоні пригнічення моторної активності шлунка і товстої кишки. Одержані результати можна співставити з даними, наведеними в роботі [18]. Автори виявили зростання рівня ІФН-γ в тонкому кишечнику при післяопераційному ілеусі і зробили висновок про те, що IFN-γ стимулює інтестинальні макрофаги, а це веде до надпродукції NO, який паралізує міоцити і, врешті, веде до гіпомоторики кишечника. В наших дослідженнях кишечник щурів не був оперованим, проте ми спостерігали зростання концентрації ІФН-γ в сироватці крові на фоні пригнічення моторики травного тракту. Також одержані нами результати узгоджуються з результатами інших авторів [26]. Автори показали зменшення амплітуди скорочень в товстій кишці у мишей з експериментальним колітом на фоні зростання ІФН-γ в сироватці крові.

За умов тривалого сумісного введення омепразолу і мультипробіотика «Симбітер» концентрація ІФН-γ в сироватці крові щурів була на 30,8% ($p<0,05$) меншою у порівнянні з групою щурів, яким вводили один омепразол, і статистично достовірно не відрізнялася від даного показника у щурів контрольної групи. Дія мультипробіотика «Апібакт» була дещо слабшою у попередженні зростання концентрації ІФН-γ в сироватці крові, індукованого тривалою гіпохлоргідрією. Після 28-ми денного сумісного введення омепразолу і мультипробіотика «Апібакт» концентрація ІФН-γ в сироватці крові щурів була на 24,6% ($p<0,05$) меншою у порівнянні з групою щурів, яким вводили один омепразол, і на 19,5% ($p<0,05$) перевищувала даний показник в контролі.

Після 28 днів введення омепразолу в сироватці крові щурів зростала концентрація і іншого прозапального цитокіну – ФНП-α. Це зростання склало 73,3% (p<0,05).

Так як у нашому випадку *H. pylori* інфікування було відсутнє ми припустили, що дисбіотичні зміни в шлунку можуть бути причиною імунної відповіді і інтенсивної продукції прозапальних цитокінів. На користь такої гіпотези свідчить робота Brzozowski та співав. [16], в якій показано, що надмірна колонізація шлунку грибами роду *Candida* у щурів може бути досягнута шляхом введення їм антисекреторного препарату ранітідіну. При цьому кандідоз супроводжувався збільшеною експресією і вивільненням ІЛ-1β і TNFα, свідченням чого був збільшений їх вміст в плазмі крові. Відмічено збільшення колонізації шлунка грибами роду *Candida* після 28-ми днів введення щурам іншого антисекреторного препарату омепразолу. Тобто, пригнічення секреції HCl в шлунку, незалежно від природи антисекреторного препарату, веде до кандідозу в травному тракті і наслідків, пов'язаних з цим.

Відомо, що ліпополісахариди, які є головними компонентами зовнішньої мембрани аеробних грам-негативних бактерій *E. coli* (ендотоксини), у 1000 разів сильніше впливають на виділення прозапальних цитокінів, ніж ліпополісахариди *H. pylori* [13]. Експериментальні дослідження також показали, що бактеріальні ліпополісахариди порушують процеси гоєння в слизовій оболонці шлунка через зменшення кровотоку в слизовій оболонці шлунка, збільшену експресію та вивільнення про-запальних цитокінів ІЛ-1β та ФНП-α, дисбаланс між про- та анти-апоптичними членами родини Bcl-2 [15].

В наших попередніх експериментах було показано, що після 28-ми днів пригнічення шлункової секреції омепразолом в кишечнику більше, ніж вдвічі зростала концентрація *E. coli* (зі зміненими ферментативними властивостями), майже в 4 раза зростала концентрація *E. coli* (лактозонегативної). В шлунку майже вдвічі зростала концентрація *E.* coli, а також з'являлась *Escherichia coli* (лактозонегативна), концентрація якої складала 10^4 КУО/г. Отже, у нас є всі підстави стверджувати, що розвиток дисбактеріозу у різних біотопах травного тракту, спричинений пригніченням секреції HCl в шлунку, є однією з головних причин зростання концентрації прозапальних цитокінів в сироватці крові щурів.

За умов тривалого сумісного введення омепразолу і мультипробіотичних препаратів «Симбітер» і «Апібакт» концентрація ФНП-α в сироватці крові щурів зменшувалась на 15,4% (p<0,05) та 17,9% (p<0,05), відповідно, у порівнянні з групою щурів, які упродовж такого ж часу отримували один омепразол. Порівняно з контрольною групою щурів, у щурів, яким упродовж 28 днів сумісно вводили омепразол і мультипробіотики «Симбітер» та «Апібакт», концентрація ФНП-α в сироватці крові щурів залишалася відповідно на 46,7% (p<0,05) і 42,2% (p<0,05) більшою. Отже, «Симбітер» і «Апібакт» приблизно однаково впливали на концентрацію ФНП-α в сироватці крові щурів.

ІФН-γ є не тільки медіатором активації макрофагів. Він збільшує фагоцитоз і продукцію інших прозапальних цитокінів, впливає на виділення нейропептидів [10, 24]. В зв'язку з цим ми визначили в сироватці крові концентрацію і інших цитокінів.

Нами встановлено, що після 28-ми днів введення щурам омепразолу концентрація прозапального цитокіну ІЛ-1β зростала 80,2% (p<0,05) у порівнянні з контролем (**рис. 1**).

Після 28-ми денного сумісного введення щурам омепразолу і мультипробіотика «Симбітер» концентрація ІЛ-1β в сироватці крові зменшувалась на 22,5% (p<0,05) порівняно з групою щурів, яким вводили один омепразол. Проте вона залишалася на 39,6% більшою (p<0,05) у порівнянні з концентрацією ІЛ-1β в сироватці крові щурів контрольної групи (**рис. 1 А**). У щурів, яким упродовж 28-ми днів вводили омепразол і мультипробіотик «Апібакт» концентрація ІЛ-1β в сироватці крові була на 40,5% (p<0,05) меншою порівняно з групою щурів, яким вводили один омепразол, і статистично достовірно не відрізнялася від даного показника у щурів контрольної групи (**рис. 1 А**).

За даними літератури, характерною особливістю запального процесу в кишечнику є підвищення експресії генів ІФН-γ, ІЛ-1β і ФНП-α [6]. Ці дані також узгоджуються з нашими результатами відносно зростання концентрації ІФН-γ, ІЛ-1β і ФНП-α в сироватці крові щурів після тривалого введення омепразолу, адже ми стверджуємо, що дисбактеріоз, викликаний тривалим пригніченням омепразолом секреції HCl в шлунку, є причиною запального процесу в усіх слизових оболонках травного тракту, в т.ч. і кишечнику.

За умов тривалого пригнічення секреції HCl, яке призводить до розвитку гіпергастринемії і дисбактеріозу в шлунково-кишковому тракті, порушується баланс між про- і антизапальними цитокінами. Надмірні кількості прозапальних цитокінів посилюють розвиток морфологічних змін в шлунку і товстій кишці, які ведуть до канцерогенезу. Механізм такого впливу багатогранний. Прозапальні цитокіни безпосередньо впливають на парієтальні клітини і пригнічують секрецію HCl, стимулюють синтез і виділення гастрину [27], пригнічують моторику травного тракту [17, 23]. Що стосується секреції гастрину, на наш погляд, важливою є робота, в

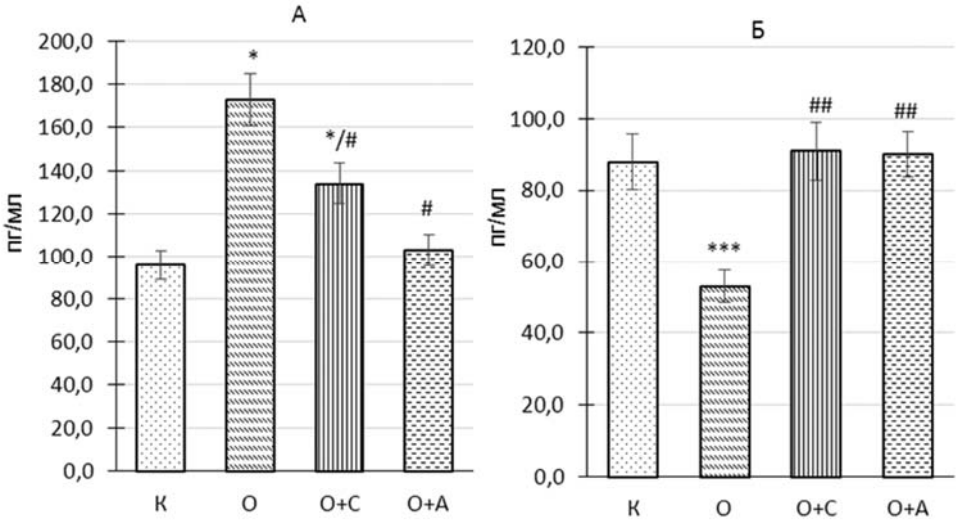


Рис. 1. Концентрація ІЛ-1β (А) та ІЛ-4 (Б) у сироватці крові щурів, (M±m):

Примітки: К – контрольна група (n=10); О – група щурів після 28-ми денного введення омепразолу (n=10); О+С – група щурів після 28-ми денного сумісного введення омепразолу та мультипробіотика «Симбітер» (n=10); О+А – група щурів після 28-ми денного сумісного введення омепразолу та мультипробіотика «Апібакт» (n=10); * - p<0,05 порівняно з контролем; # -p<0,05 порівняно з групою тварин, яким вводили омепразол

якій показано, що ІЛ-1β і ФНП-α можуть прямо регулювати експресію гену гастрину через мітоген-активовану протеїнкіназу- і протеїнкіназа С-залежний механізм [27]. Автори наведеної роботи припустили, що ІЛ-1β і ФНП-α можуть відігравати пряму роль у гіпергастринемії, викликаній *Helicobacter pylori*. Наші результати стосовно розвитку гіпергастринемії і дисбактеріозу в шлунку і кишечнику, індукованих тривалою гіпоацидністю шлункового соку, і виявлене зростання рівня ІЛ-1β і ФНП-α в сироватці крові щурів, дозволяють зробити більш узагальнюючий висновок: ІЛ-1β і ФНП-α можуть відігравати роль в гіпергастринемії, індукованій гіпоацидністю шлункового соку будь-якого ґенезу.

Відома здатність прозапального цитокіну ІЛ-1β викликати дозо-залежне розслаблення полосок фундального відділу шлунка в експериментах in vitro [17]. Kindt та співат. [23] показали, що одноразове введення ІЛ-1β відіграє збуджуючу і нейромодулюючу роль в міентеральному плетиві, проте тривала інкубація ІЛ-1β з препаратом міентерального плетива гладеньких м'язів порожньої кишки мурчаків дозо-залежно впливає на нейрональну відповідь і зростання концентрації іонізованого [$Ca2^+$], індукованих серотоніном і АТФ, а також впливає на амплітуду швидкого кальцієвого струму, викликаного серотоніном та АТФ. Пік зростання концентрації іонізованого [$Ca2^+$] після електричної стимуляції м'язевих волокон кишки зменшувався під впливом ІЛ-1β. Також IL-1β подовжував тривалість зростання концентрації іонізованого [$Ca2^+$] після електричної стимуляції м'язових волокон кишки.

На сьогодні доведено, що ІЛ-1β є сильним інгібітором скорочень гладеньких м'язових волокон тонкої кишки, клубової і товстої кишок у відповідь на ацетилхолін [4]. В цій роботі показано, що попереднє введення блокатора синтезу білка циклогексиміду блокувало викликане ІЛ-1β гальмування скорочень тонкої кишки, стимульованих ацетилхоліном, що дало авторам підстави припустити залучення нового синтезованого білку в цей ефект. Інгібітор NO-синтази, N_w-nitro-L-arginine, не попереджував гальмування, викликане ІЛ-1β. Блокада нервової передачі тетродоксином усувала ефект IL-1β на скоротливу активність тонкої кишки, в той час як ІЛ-1β не впливав на ізольовані гладенькоміязові клітини. Автори заключили, що цей ефект не включає міогенний механізм, але опосередковується через міентеральне плетиво. Пізніше цією ж групою авторів було доведено, що ключовим медіатором гальмівного ефекту ІЛ-1β на індуковані ацетилхоліном скорочення кишечнику є вазоактивний інтестинальний пептид [5].

Таким чином, одним з механізмів пригнічення моторики травного тракту за умов тривалої гіпоацидності шлункового соку може бути зростання в слизовій шлунково-кишкового тракту, і як наслідок, в сироватці крові прозапальних цитокінів ІЛ-1β та ІФН-γ. Зменшення концентрації прозапальних цитокінів ІФН-γ, ІЛ-1β і ФНП-α під впливом мультипробіотиків є одним з механізмів відновлення моторики шлунка і товстої кишки за умов їх сумісного введення з омепразолом.

Після 28-ми днів введення омепразолу концентрація протизапального цитокіну ІЛ-4 в сироватці

крові щурів зменшувалась на 39,8% (p<0,001) у порівнянні з контролем (**рис. 1 Б**). Додавання до омепразолу мультипробіотика «Симбітер» або «Апібакт» запобігало зменшенню концентрації ІЛ-4 в сироватці крові щурів. За цих умов концентрація ІЛ-4 була такою ж, як в контрольній групі щурів (**рис. 1 Б**).

Тривала гіпоацидність шлункового соку, індукована омепразолом, не впливала на концентрацію прозапального цитокіну ІЛ-6 у сироватці крові щурів (**рис. 2**). Сумісне введення щурам упродовж 28-ми днів омепразолу і мультипробіотичних препаратів також не справляло ефекту на концентрацію ІЛ-6 у сироватці крові (**рис. 2**).

На сьогодні доведено, що прозапальні цитокіни ІФН-γ, ФНП-α, ІЛ-1β і ІЛ-6 відіграють ключову роль у захисті організму від патогенних мікроорганізмів [3]. За умов розвитку запального процесу цитокіни синтезуються в наступній послідовності: ФНП-α, ІЛ-1β, ІФН-γ і ІЛ-6. Далі ІЛ-6 пригнічує виділення ФНП-α і ІЛ-1β, при цьому активується гуморальна ланка імунітету [3, 9]. В зв'язку з цим ІЛ-6 розглядають як прозапальний, так і протизапальний цитокін. На відміну від ІЛ-6, ІФН-γ вважають головним стимулятором клітинно-опосередкованої імунної відповіді [19]. В наших дослідженнях концентрація ІЛ-6 в сироватці крові щурів після 28-ми днів введення омепразолу не змінювалась, що свідчить про можливу відсутність суттєвого гальмівного впливу ІЛ-6 на секрецію ФНП-α і ІЛ-1β.

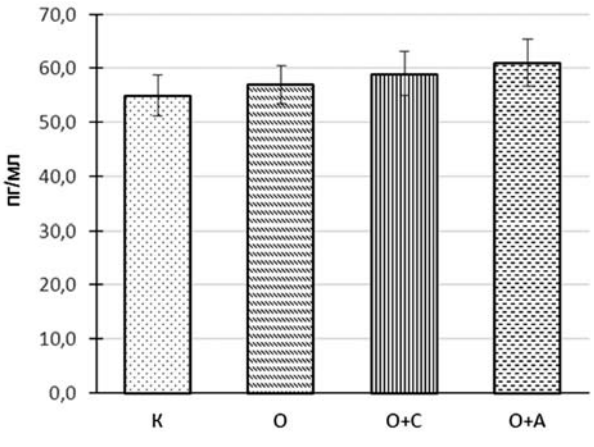


Рис. 2. Концентрація ІЛ-6 у сироватці крові щурів, (M±m):

Примітки: К – контрольна група (n=10); О – група щурів після 28-ми денного введення омепразолу (n=10); О+С – група щурів після 28-ми денного сумісного введення омепразолу та мультипробіотика «Симбітер» (n=10); О+А – група щурів після 28-ми денного сумісного введення омепразолу та мультипробіотика «Апібакт» (n=10)

Також можна заключити, що за даних умов активується, перш за все, клітинно-опосередкована ланка імунітету. Відсутність впливу мультипробіотиків на рівень ІЛ-6 в сироватці крові щурів за умови їх сумісного введення з омепразолом не викликає подиву, якщо взяти до уваги загально відомі факти про те, що різні бактерії-коменсали можуть по-різному брати участь в регуляції мукозного і системного імунітету. Була вивчена реакція двох типів антигенпрезентуючих клітин, моноцитів і дендритних клітин на різні штами типових бактерій кишкової мікрофлори [22]. Очищені людські моноцити і дендритні клітини, похідні моноцитів, автори стимулювали УФ-інактивованими грам-позитивними бактеріями *L. plantarum* і *Bifidobacterium adolescentis*, а також грам-негативними бактеріями *E.coli* і *Veillonella parvula*. Було встановлено, що моноцити продукували більш високі рівні ІЛ-12 і ФНП-α при стимуляції бактеріями *L. plantarum*, ніж при стимуляції бактеріями *E.coli* і *Veillonella parvula*. На противагу цьому, дендритні клітини, похідні моноцитів, продукували великі кількості ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12 і ФНП-α при стимуляції *E.coli* і *Veillonella parvula*, але не реагували на *L. plantarum* і *Bifidobacterium adolescentis*. Слабка відповідь на грам-позитивні бактерії корелювала з низькою експресією на поверхні клітин рецепторів TLR-2 [22]. На основі наведеного, ми зробили висновок: багатокомпонентний склад мультипробіотиків групи «Симбітер» може бути причиною відсутності ефекту мультипробіотиків на секрецію ІЛ-6 за умов тривалої гіпоацидності шлункового соку.

Після 28-ми днів введення омепразолу концентрація протизапального імунорегуляторного цитокіну ІЛ-10 в сироватці крові щурів зростала на 44,4% (p<0,01) у порівнянні з контролем (**рис. 3 А**). Сумісне введення щурам упродовж 28-ми днів омепразолу і мультипробіотика «Симбітер» або «Апібакт» запобігало збільшенню концентрація ІЛ-10 в сироватці крові щурів (**рис. 3 А**).

Після 28-ми днів введення щурам омепразолу концентрація прозапального цитокіну ІЛ-12 40р в сироватці крові зменшувалась на 36,6% (p<0,01) у порівнянні з контролем.

Додавання до омепразолу мультипробіотика «Симбітер» або «Апібакт» запобігало зменшенню концентрації ІЛ-12 40р в сироватці крові щурів. За цих умов концентрація ІЛ-12 40р була такою ж, як в контрольній групі щурів (**рис. 3 Б**). Наші результати узгоджуються з даними роботи, в якій показано нормалізуючий вплив пробіотичних штамів мікроорганізмів на вміст прозапальних цитокінів в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту за умов розвитку в ньому запального процесу [2].

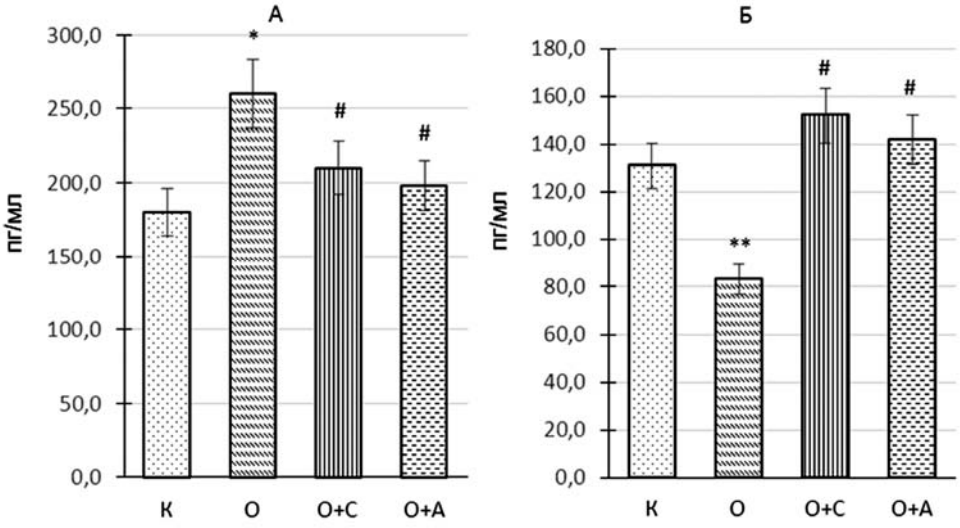


Рис. 3. Концентрація ІЛ-10 (А) та ІЛ-12 40р (Б) у сироватці крові щурів, (M±m):

Примітки: К – контрольна група (n=10); О – група щурів після 28-ми денного введення омепразолу (n=10); О+С – група щурів після 28-ми денного сумісного введення омепразолу та мультипробіотика «Симбітер» (n=10); О+А – група щурів після 28-ми денного сумісного введення омепразолу та мультипробіотика «Апібакт» (n=10); * - p<0,05 порівняно з контролем; # -p<0,05 порівняно з групою тварин, яким вводили омепразол

Одержані результати щодо змін в концентрації цитокінів в сироватці крові щурів після тривалого введення омепразолу узгоджуються з даними літератури, за якими одним з механізмів запального процесу в кишечнику є порушення балансу між про- і антизапальними цитокінами [25].

Висновки

1. Пригнічення секреції гідрохлоридної кислоти в шлунку щурів упродовж 28-ми днів омепразолом приводило до дисбалансу між про- та антизапальними цитокінами: концентрації прозапальних цитокінів ІФН-γ, ФНП-α, ІЛ-1β істотно зростали, ІЛ-12 40р зменшувалась, а ІЛ-6 не змінювалась. Одночасно змінювались концентрації протизапальних цитокінів: концентрація ІЛ-4 зменшувалась, а ІЛ-10 зростала.
2. Тривале введення мультипробіотичних препаратів на фоні шлункової гіпохлоргідрії суттєво зменшувало прояви запального процесу в слизових оболонках шлунка та товстої кишки, що проявлялось у нормалізації балансу між про- та антизапальними цитокінами.

Перспективами подальших досліджень у цьому напрямку є більш повне дослідження балансу про- та антизапальних цитокінів у сироватці крові щурів після тривалого введення омепразолу та одночасного введення Симбітеру і Апібакту та інших пробіотичних препаратів та омепразолу.

References

1. Babin VN, Domaradskiy IV, Dubinin AV, Kondrakova OA. Biokhimicheskiye i molekulyarnyye aspekty simbioza cheloveka i yego mikroflory. *Rossiyskiy khimicheskiy zhurnal*. 1994; 38 (6): 66-78. [Russian].
2. Mayanskiy AL, Mayanskiy NA, Zaslavskaya MI. Nuklearnyy faktor kB i vospaleniye. *Tsitokiny i vospaleniye*. 2007; 6 (2): 3-9. [Russian].
3. Royt A, Brostoff Dzh, Meyl D. *Immunologiya*. M: Mir; 2000. 592 s. [Russian].
4. Aubé AC. Blottiére HM, Scarpignato C. Inhibition of acetylcholine induced intestinal motility by interleukin 1β in the rat. *Gut*. 1996: 39 (3): 470-4.
5. Aubé AC, Cherbut C, Rozé C. Vasoactive intestinal peptide is involved in the inhibitory effect of interleukin-1 beta on the jejunal contractile response induced by acetylcholine. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001; 25 (12): 1090-5.
6. Barnett MPG, McNabb WC, Cookson AL. Changes in colon gene expression associated with increased colon inflammation in interleukin-10 gene-deficient mice inoculated with Enterococcus species. *BMC Immunol*. 2010; 11: 39. Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2172/11/39.
7. Chan DW. Perlstein NT. Immunoassay. A Practical Guide, Eds., Academic Press: New York; 1987. 71 p.
8. Russo F, Jirillo E, Clemente C, Messa C, Chiloiro M, Riezzo G, Amati L, Caradonna L, Di Leo A. Circulating cytokines and gastrin levels in asymptomatic subjects infected by Helicobacter pylori (H. pylori). *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2001; 1: 13-24. DOI: 10.1081/IPH-100102563.

9. Schindler R, Mancilla J, Endres S, Ghorbani R, Clark SC, Dinarello CA. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF. *Blood.* 1990 Jan 1; 75 (1): 40–7.
10. Elliott D. The substance P and somatostatin interferon-gamma immunoregulatory circuit. *Ann NY Acad Sci*. 1998; 240: 532-9.
11. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in Helicobacter pylori associated disease. *Gut*. 2001; 48: 743-7.
12. Karttunen RA, Karttunen TJ, Yousfi MM, el-Zimaity HM, Graham DY, el-Zaatari FA. Expression of mRNA for interferon-gamma, interleukin-10, and interleukin-12 (p40) in normal gastric mucosa and in mucosa infected with Helicobacter pylori. *Scand J Gastroenterol*. 1997 Jan; 32 (1): 22–7. DOI: 10.3109/00365529709025058
13. Birkholz, S, Knipp U, Nietzki C, Adamek RJ, Opferkuch W. Immunological activity of lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori* on human peripheral mononuclear blood cells in comparison to lipopolysaccharides of other intestinal bacteria. *FEMS Immunol. Med. Microbiol*. 1993; 6: 317-24.
14. Crabtree JE, Xiang Z, Lindley IJ, Tompkins DS, Rappuoli R, Covacci A Induction of interleukin-8 secretion from gastric epithelial cells by a cagA negative isogenic mutant of Helicobacter pylori. *J Clin Pathol*. 1995; 48: 967-9.
15. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ, Kwiecien S, Dembinski A, Hahn EG. Influence of bacterial lipopolysaccharide on healing of chronic experimental ulcer in rats. *Scand J Gastroenterol*. 2001; 36: 1239-47.
16. Brzozowski T, Zwolinska-Wcislo M, Konturek PC, Kwiecien S, Drozdowicz D, Konturek SJ, Stachura J [et al]. Influence of gastric colonization with Candida albicans on ulcer healing in rats: effect of ranitidine, aspirin and probiotic therapy. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40 (3): 286-96.
17. Montuschi P, Tringali G, Parente L, Preziosi P, Navarra P. Interleukin-1 beta- and tumour-necrosis-factor-induced inhibition of rat gastric fundus motility in vitro. *Pharmacol Res*. 1994; 30: 25–33.
18. Koscielni A, Kalff JC. T-helper C type 1 memory cells and postoperative ileus in the entire gut. *Curr Opin Gastroenterol*. 2011; 27 (6): 509-14.
19. Lawley TD, Walker AW. Intestinal colonization resistance. *Immunology*. 2013; 138 (1): 1-11.
20. Ng SC, Hart AL, Kamm MA, Stagg AJ, Knight SC. Mechanisms of action of probiotics: recent advances. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15 (2): 300-10. doi: 10.1002/ibd.20602.
21. Noach LA, Bosma NB, Jansen J, Hoek FJ, van Deventer SJ, Tytgat GN. Mucosal tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8 production in patients with Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol*. 1994; 9: 425-9.
22. Karlsson Helen, Larsson Pia, Wold Agnes E, Rudin Anna. Pattern of cytokine responses to gram-positive and gram-negative commensal bacteria is profoundly changed when monocytes differenciate into dendritic cells. *Infect Immun*. 2004; 72 (5): 2671-8. doi: 10.1128/IAI.72.5.2671-2678.2004.
23. Kindt S, Vanden Berghe P, Boesmans W, Roosen L, Tack J. Prolonged IL-1beta exposure alters neurotransmitter and electrically induced Ca(2+) responses in the myenteric plexus. *Neurogastroenterol Motil*. 2010; 22 (3): 321–31. doi: 10.1111/j.1365-2982.2009.01414.x.
24. Schoenborn JR, Wilson CB. Regulation of interferon-γ during innate and adaptive immune responses. *Adv Immunol*. 2007; 96: 41–101.
25. Sanchez-Munoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (27): 4280–8.
26. Ruyssers NE, De Winter BY, De Man JG. Schistosoma mansoni proteins attenuate gastrointestinal motility disturbances during experimental colitis in mice. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (6): 703–12.
27. Suzuki F, Grand E, Bowman C. TNF-alpha and interleukin 1 activate gastrin gene expression via MAPK- and PKC-dependent mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 281 (6): G1405-1412.
28. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, Herrera J [et al]. The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer. *Nature*. 2001; 412: 99.
29. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumour progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4: 71-8. doi: 10.1038/nrc1256
30. Wang TC, Golderring JR. Inflammation intersection: gp 130 balances gut irritation and stomach cancer. *Nature Medicine*. 2002; 8 (10): 1080-2.

УДК 577.27:591.85:[599.323.4]-047.37

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРО- И АНТИВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ОМЕПРАЗОЛА И ОДНОВРЕМЕННОГО ВВЕДЕНИЯ МУЛЬТИПРОБИОТИКОВ И ОМЕПРАЗОЛА

***Пилипенко С. В*.**

Резюме. На сегодняшний день данные литературы о роли цитокинов в воспалительном процессе в желудке и кишечнике, который развивается на фоне длительной гипоацидности желудочного сока при отсутствии *H. pylori* инфицирования, ограничены и касаются лишь отдельных цитокинов.

Цель исследования - исследовать баланс про- и антивоспалительных цитокинов в сыворотке крови крыс при длительной гипоацидности желудочного сока и влияние на него мультипробиотиков.

Исследования проведены на белых нелинейных крысах-самцах с начальной весом 160-180 г, разделенных на четыре группы по 10 животных в каждой. Крысы I группы служили контролем, им в течение 28 дней ежедневно внутрибрюшинно (в/б) вводили 0,5 мл воды для инъекций. Крысам II группы ежедневно в течение 28 дней вводили один раз в сутки внутрибрюшинно (в/в) омепразол (производства "Sigma-Aldrich" США) в дозе 14 мг/кг, растворенный в 0,2 мл воды для инъекций. Животным третьей группы один раз в сутки в течение 28 дней совместно вводили омепразол и мультипробиотик "Симбитер® ацидофильный" концентрированный (Симбитер). Животным четвертой группы один раз в сутки в течение 28 дней совместно вводили омепразол и мультипробиотик "Апибакт®" (Апибакт).

Мультипробиотики Симбитер и Апибакт (производства НПК "О.Д. Пролисок", Украина) вводили совместно с омепразолом п/о в дозе 140 мг/кг (1,4 * 1010 КОЕ/кг).

Подавление секреции гидрохлоридной кислоты в желудке крыс в течение 28-ми дней омепразолом приводило к дисбалансу между про- и антивоспалительными цитокинами: концентрации провоспалительных цитокинов ИФН-γ, ФНО-α, ИЛ-1β существенно возростали, ИЛ-12 40р уменьшалась, а ИЛ-6 без изменений. Одновременно менялись концентрации противовоспалительных цитокинов: концентрация ИЛ-4 уменьшалась, а ИЛ-10 росла.

Длительное введение мультипробиотических препаратов на фоне желудочной гипохлоргидрии существенно уменьшало проявления воспалительного процесса в слизистой желудка и толстой кишки, что проявлялось в нормализации баланса между про- и антивоспалительными цитокинами.

Ключевые слова: воспалительный процесс, цитокины, сыворотка крови, мультипробиотики, гипоацидность желудочного сока, омепразол.

UDC 577.27:591.85:[599.323.4]-047.37

Pro- and Antiphlogistic Concentration of Cytokines in Rats' Serum after Long-Term Administration of Omeprazole and the Simultaneous Injection of Multiprobiotics and Omeprazole

Pylypenko S. V.

Abstract. Nowadays, the literature data about the role of cytokines in stomach and intestines phlogistic processes develops against the backdrop of long hypoacidity of gastric juice in the absence of *H. pylori* infection is limited and applies only to certain cytokines.

The aim – to explore the balance of pro- and antiphlogistic cytokines in the rats blood serum during long hypoacidity of gastric juice and the impact of multiprobiotics.

Objects and methods. The research conducted on nonlinear white male rats with an initial weight 160-180 g, divided into four groups with 10 animals in each. Rats in group I served as control objects. They were intraperitoneally (i/o) administered 0.5 ml of water for injection within 28 days. The rats in Group II were daily intraperitoneally (i/o) injected omeprazole (produced by "Sigma-Aldrich" USA) at a dose of 14 mg/kg, dissolved in 0.2 ml of water for injection. The animals of the third group were once a day during 28 days administered multiprobiotic "Symbiter® acidophilic" concentrated (Symbiter together and omeprazole). Animals of the fourth group were administered omeprazole together with multiprobiotic "Apibakt® once a day during 28 days.

"Multiprobiotics Symbiter and Apibact (produced by SPC "O.D. Prolisok", Ukraine) were administered together with omeprazole n/a dose of 140 mg/kg (1,4 * 10^{10} CFU/kg).

Results and discussion. As a result we identified that after 28 days of administration of omeprazole concentration of pro-inflammatory cytokine IFN-γ increased by 58,5% ($p < 0,05$).

The group of rats given the long-term co-administration of omeprazole and multiprobiotic "Symbiter" showed IFN-γ concentration in the serum at the level of 30,8% ($p < 0,05$) which is lower in comparison with the group of rats which were administered omeprazole alone. After a 28-day co-administration of omeprazole and multiprobiotic "Apibact" IFN-γ concentration in the serum of the rats was at 24,6% ($p < 0,05$) which is lower in comparison with the group of rats administered one of omeprazole and 19, 5% ($p < 0,05$) higher than the figure in control.

After 28 days of administration of omeprazole in rats increased serum concentration of TNF-α. This increase was 73,3% ($p < 0,05$).

The group of rats given the long-term co-administration of omeprazole and multiprobiotic drugs "Symbiter" and "Apibact" concentrations of TNF-α showed the rats serum decrease to 15,4% ($p < 0,05$) and 17,9% ($p < 0,05$), respectively, compared with the group of rats, which were injected only omeprazole during the same time. Compared with the control group of rats, the rats administered both omeprazole multiprobiotics "Symbiter"

and "Apibact" during 28 days indicated that the concentration of TNF-α in serum of the rats serum remained respectively 46,7% (p <0,05) and 42,2% (p <0,05) higher.

After 28-day administration of omeprazole to rats the concentration of pro-inflammatory cytokine IL-1β increased 80,2% (p <0,05) compared with the control group.

After a 28-day co-administration of omeprazole and rats multiprobiotic "Symbiter" concentration of IL-1β in serum decreased to 22,5% (p <0,05) compared with the group of rats which were administered one of omeprazole and by 39,6% more (p <0,05) compared with the concentration of IL-1β in the serum of the rats in the control group. The rats injected multiprobiotic "Apibact" and omeprazole during 28 days displayed the concentration of IL-1β in serum at 40,5% (p <0,05) which is lower than the group of rats administered only omeprazole, and not significantly different from the rate of the control group rats.

After 28-day administration of omeprazole the concentration of anti-inflammatory cytokine IL-4 in the rats serum was reduced by 39.8% (p <0.001) compared with control group rats. Adding to omeprazole multiprobiotic "Symbiter" or "Apibact" prevented the decrease in the concentration of IL-4 in the rats serum. Under these conditions, the concentration of IL-4 was the same as in the control group of rats.

Long hipoatsydnist gastric juice induced omeprazole not to affect the concentration of the pro-inflammatory cytokine IL-6 in the blood serum of rats. Concomitant administration of omeprazole and multiprobiotic drugs to rats during the 28-day also rendered the effect of the concentration of IL-6 in rats blood serum.

After 28-day administration of omeprazole concentration of IL-10 in the rats blood serum grew by 44.4% (p <0.01) compared with the control group of rats. Concomitant administration of omeprazole and multiprobiotic "Symbiter" or "Apibact" to rats during the 28-day prevented the increase in the concentration of IL-10 in the serum of rats.

After 28-day administration of omeprazole the concentration of pro-inflammatory cytokine IL-12 in rats blood serum 40r reduced to 36,6% (p <0,01) compared with control group of rats.

Conclusions. Inhibition of hydrochloric acid secretion in the rats stomach during the 28-day omeprazole injection resulted in the imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines, inflammatory cytokines concentration of IFN-γ, TNF-α, IL-1β significantly increased, IL-12 decreased 40r, and IL-6 unchanged. At the same time, changing the concentration of anti-inflammatory cytokines was the following IL-4 concentration has reduced, and IL-10 concentration has increased.

Prolonged administration of multiprobiotic drugs on the background of gastric hypochlorhydria significantly reduced signs of inflammation in the mucous membranes of the stomach and colon, manifested in normalizing the balance between pro- and anti-inflammatory cytokines.

Keywords: inflammation, cytokines, serum, multiprobiotics, hypoacidity of gastric juice, omeprazole.

Стаття надійшла 09.06.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.229
УДК 615.275.4+612.766.1:796.01:612

Гунина Л. М. [1]***, Винничук Ю. Д.*** [1]***, Дмитриев А. В.*** [2]***,***
Высочина Н. Л. [1]***, Безуглая В. В.*** [1]***, Носач Е. В.*** [3]

ТИВОРТИН АСПАРТАТ: НОВЫЙ БЕЗОПАСНЫЙ И ЭФФЕКТИВНЫЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ РАБОТОСПОСОБНОСТИ СПОРТСМЕНОВ

[1]Национальный университет физического воспитания и спорта Украины, Киев, Украина

[2]Ассоциация парентерального и энтерального питания,
Клиника Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

[3]Научно-координационное управление Национальной Академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

gunina.sport@gmail.com

В статье представлены данные, свидетельствующие о высоком профиле безопасности и эффективности курсового применения препарата на основе L-аргинина – тивортин аспартата – у представителей разных видов спорта на специально-подготовительном этапе подготовительного периода. Установлено, что использование препарата в виде раствора для перорального применения в терапевтической дозировке 40 мл в сутки на протяжении 21 дня не приводит к негативным изменениям функционального состояния, параметров стандартного гематологического и биохимического гомеостаза и не сопровождается субъективным ухудшением самочувствия спортсменов. Наряду с повышением показателей общей и специальной работоспособности, типичных для указанных видов спорта, отмечена позитивная динамика относительно нормализации прооксидантно-антиоксидантного баланса в клеточных мембранах, что подтверждается достоверным снижением результирующего показателя прооксидантно-антиоксидантного коэффициента на фоне уменьшения содержания малонового диальдегида и накопления восстановленного глутатиона. В то же время уменьшаются и проявления психофизиологического стресса и его составляющих, коррелирующие с ростом параметров работоспособности спортсменов. Полученные данные дают основания считать тивортин аспартат не только донатором оксида азота, а новым эргогенным нетоксичным средством с поликомпонентным действием, что и создает предпосылки для его использования у спортсменов в практике тренировочного процесса.

Ключевые слова: спорт, работоспособность, эргогенные фармакологические средства, L-аргинин, тивортин аспартат, окислительный гомеостаз, психофизиологический стресс.

Связь с научными программами, планами и темами. Работа выполнена на условиях бюджетного финансирования Министерства образования и науки Украины в рамках НИР «Технология стимуляции физической работоспособности и профилактики перенапряжения сердечно-сосудистой системы спортсменов с помощью нетоксичных эргогенных средств» (№ гос. регистрации 0116U002572, шифр теми 2.33.) согласно Плану научно-исследовательской работы Национального университета физического воспитания и спорта Украины.

Введение. За последние 15–20 лет объемы и интенсивность тренировочных и соревновательных нагрузок возросли более чем вдвое, и представители многих видов спорта вплотную подошли

к пределу физиологических возможностей человеческого организма [29, 44]. Необходимость прироста спортивных результатов в условиях постоянно возрастающей конкуренции и приближении функциональных возможностей организма человека к границе резервных механизмов заставляют искать все новые пути стимуляции физической работоспособности и психоэмоциональной устойчивости спортсменов. Причем, поиски эти осуществляются не за счет интенсификации тренировочного процесса, поскольку такой подход часто приводит к развитию перетренированности с разнонаправленными функциональными изменениями различных органов и систем организма [19, 46], а за счет использования различных внетренировочных средств, в первую очередь, медико-биологических. При этом несбалансированность рационов спортсменов по основным нутриентам, необходимость проведения восстановительных и профилактических мероприятий, адаптация организма к тяжелым физическим и психоэмоциональным нагрузкам, частым сменам климато-часовых поясов и тренировкам в условиях среднегорья и высокогорья, диктует необходимость применения фармакологических средств, способствующих росту работоспособности и ускоряющих восстановительные процессы после значительных мышечных нагрузок [3].

Одной из таких фармакологически перспективных субстанций в последние годы стал L-аргинин, обладающим многогранным физиологическим действием на организм в условиях напряженной мышечной деятельности [25, 33, 34, 40]. Аргинин является незаменимой для синтеза белка в мышцах аминокислотой; прекурсором креатина, что потенциально подразумевает наличие анаболических свойств в мышечной ткани; модулятором образования эндогенного гормона роста с последующим косвенным стимулированием анаболических процессов; оказывает непрямое стимулирующее действие на синтез оксида азота, играет существенную роль в обмене адениловых нуклеотидов, что сопровождается расширением кровеносных сосудов, включая сосуды скелетных мышц и миокарда со снижением потребности в кислороде, ускорением восстановления и замедлением развития утомления; является мощным кардиопротекторным средством [24, 37, 42, 48, 54].

Но в современной спортивной нутрициологии и фармакологии спорта такой недифференцированный подход является обоснованным только с точки зрения изменения отдельных биохимических механизмов, не позволяет определить место и роль аргинина в практической работе спортсменов, тренеров и врачей, а также требует детальной оценки эффективности аргинина при использовании в видах спорта и дисциплинах с различными механизмами энергообеспечения. Имеющиеся на сегодня данные литературы по использованию в спорте средств на основе аргинина достаточно противоречивы, а сами исследования, в контексте доказательной медицины, лишены последовательности и по доказательности в основном относятся к категориям уровня В (небольшие рандомизированные контролируемые исследования, в которых статистические расчёты проводятся на ограниченном числе испытуемых) или С (нерандомизированные исследования на ограниченном количестве испытуемых), т.е. имеют недостаточно высокий уровень доказательности [23]. Кроме того, абсолютное большинство работ относительно влияния L-аргинина на работоспособность проведены или при разовом/курсовом применением пищевых добавок (а не лекарственных препаратов) у спортсменов, или в эксперименте [25, 34, 41, 55, 57].

Несмотря на значительное количество данных относительно эффективности применения фармакологических средств на основе L-аргинина в спорте, опубликованные работы не носят исчерпывающего характера по механизмам влияния на физическую работоспособность и психоэмоциональное состояние, имеют преимущественно экспериментальную направленность и вызывают много вопросов, не освещая обоснованность применения одного фармакологического средства (пищевой добавки) при разных видах двигательной активности и разных механизмах ее энергообеспечения.

В последние годы на фармацевтическом рынке Украины появился препарат тивортин аспартат, структурной основой которого является L-аргинина аспартат в виде питьевого раствора, каждые 5 мл которого содержат 1,0 г L-аргинина аспартата (L-аргинина – 0,57 г, кислоты аспарагиновой – 0,43 г). Согласно инструкции производителя (ООО "Юрия-Фарм", Украина), тивортин аспартат проявляет антигипоксическое, цитопротекторное, антиоксидантное, дезинтоксикационное, мембраностабилизирующее действие. L-аргинина аспартат в организме играет важную роль в процессах нейтрализации аммиака и стимуляции выведения его из организма, усиливает дезинтоксикационную функцию печени, а также проявляет гепатопротекторное действие и положительно влияет на процессы энергообеспечения в гепатоцитах. Как донатор оксида азота, препарат тивортин аспартат принимает участие в процессах энергообеспечения организма, уменьшает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, предотвращая снижение функционального состояния комплекса "интима-медиа" сосудов артериального русла и образование и развитие атеросклеротических

бляшек, а также включается в процессы фибриногенолиза. Препарат проявляет умеренное анаболическое действие, стимулирует деятельность вилочковой железы, способствует синтезу инсулина и регулирует содержание глюкозы в крови во время физической нагрузки, способствует коррекции кислотно-щелочного равновесия. Несмотря на столь широкий спектр биохимических и физиологических процессов, в которых принимает участие комплекс L-аргинина и аспарагиновой кислоты, данных относительно применения тивортин аспартата в практике подготовки спортсменов в научно-методической литературе не обнаружено.

Все вышеизложенное и стало **целью** настоящего **исследования** – обосновать целесообразность применения фармакологического препарата тивортин аспартат при интенсивных физических нагрузках на основе оценки его безопасности и эффективности у квалифицированных представителей разных групп видов спорта на одном этапе подготовки в реальных условиях тренировочного процесса.

Материалы и методы исследования. Исследования безопасности и эффективности использования препарата тивортин аспартат проведены у квалифицированных спортсменов-мужчин в возрасте от 18 до 26 лет, представителей разных групп видов спорта – циклических (легкая атлетика, бег на средние дистанции) и силовых (тяжелая атлетика). В исследовании принимали участие 69 здоровых спортсменов, находящихся на специально-подготовительном этапе подготовительного периода годичного макроцикла при стандартном режиме тренировок. Все спортсмены на момент проведения исследования не имели проявлений каких-либо острых респираторных вирусных инфекций, а в анамнезе – заболеваний кардиореспираторной, эндокринной, пищеварительной, выделительной систем с клиническими проявлениями, кроме функциональных сдвигов, обусловленных профессиональной деятельностью. Спортсмены были квалифицированными: среди легкоатлетов 25 имели I разряд, 11 – звание КМСУ; среди тяжелоатлетов – перворазрядники и кандидаты в мастера спорта Украины составляли 21 и 12 соответственно.

С участниками подписывали "Информированное согласие", в котором спортсмены подтверждали свое добровольное согласие на участие в исследовании после ознакомления со всеми его особенностями, способными повлиять на их свободное решение (Постановление МЗ Украины "Об утверждении документов по вопросам стандартизации, регистрации и проведения клинических испытаний лекарственных средств № 42-7.0: 2005, № 373, п. 3.3 от 22.07.2005 г.). "Информированное согласие" предусматривало также гарантию того, что данный фармакологический препарат не относится к списку субстанций, запрещенных Всемирным антидопинговым агентством (WADA), а также обязанности спортсмена относительно регулярного приема препарата в назначенной дозировке в течение всего срока наблюдения и соблюдения спортивного режима.

Исследование было рандомизированным (простым стратифицированным), слепым и плацебо-контролируемым. Рандомизацию спортсменов внутри обеих групп-страт (1 группа – легкоатлеты, 2 группа – тяжелоатлеты) производили до подписания "Информированного согласия". Методом простой рандомизации внутри групп были сформированы 4 подгруппы спортсменов (2 основные и 2 контрольные), не имевших статистически значимых отличий по исходным клинико-анамнестическим, антропо-демографическим, педагогическим, квалификационным и гендерным особенностям. В основные группы вошли 46 спортсменов, в контрольные – 23 спортсмена (**рис. 1**).

Рис. 1. Распределение спортсменов по группам и подгруппам исследования

Тивортин аспартат в виде 20 % раствора для перорального применения в суточной дозе 40 мл, разделенной на два приема по 20 мл, применяли сразу после еды в течение 21 дня исследования у 36 бегунов на средние дистанции и 33 тяжелоатлетов. Несмотря на то, что в инструкции производителя указана не более чем пятнадцатидневная продолжительность курса применения препарата, с учетом его действия как донатора оксида азота и основываясь на данных ранее проведенных исследований подобных метаболитотропных фармакологических средств у спортсменов, можно считать обоснованным продление периода применения тивортина аспартата до 21 дня [7, 13, 14]. Плацебо (3 % раствор глюкозы) спортсмены получали в идентичной дозировке, кратности и длительности применения. В процессе проведения исследования его участники не применяли другие нейрометаболические, ноотропные, адаптогенные, анаболические и кардиопротекторные препараты.

Все спортсмены были до начала и по окончании исследования обследованы физикально (визуальная оценка телосложения и типа конституции; оценка опорно-двигательного аппарата, включая осмотр и пальпацию крупных суставов; визуальная оценка кожных покровов и видимых слизистых; оценка функционального состояния респираторной системы, включая подсчет частоты дыханий, аускультацию легких; оценка сердечно-сосудистой системы, включая измерение артериального давления и ЧСС, перкуссию передней грудной стенки и аускультацию сердца и аорты, осмотр крупных поверхностных вен; пальпация передней брюшной стенки для исключения пузырных и панкреатических симптомов, увеличения печени; наличие/отсутствие симптома Пастернацкого), клинически с констатацией наличия/отсутствия заболеваний на момент скрининга и в динамике наблюдения, а также лабораторно. Кроме того, оценивали частоту возникновения побочных явлений и субъективных жалоб у спортсменов во время приема препарата.

Из лабораторных параметров определяли, в первую очередь, стандартные показатели гематологического и биохимического гомеостаза. Гематологический анализ с помощью автоматического анализатора "ERMA-210" (ERMA, Япония) включал измерение количества лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов, содержания гемоглобина, величины гематокрита, эритроцитарных характеристик, включая среднее абсолютное содержание и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах, среднего объема эритроцитов, анизоцитоза эритроцитов. Комплексный биохимический анализ крови, проведенный на анализаторе "Humalyzer-3000" (Human GmbH, Германия), включал исследование содержания общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, холестерина и триглицеридов, калия, натрия, кальция ионизированного, магния и фосфора, активности маркерных ферментов функционального состояния печени, поджелудочной железы, желчевыводящих путей – аланинаминотрансферазы (АлТ), аспартатаминотрансферазы (АсТ), γ-глутамилтрансаминазы (ГГТ), α-амилазы, щелочной фосфатазы, а также оценку параметров обмена железа, в том числе, уровень железа в сыворотке крови, общую железосвязывающую способность сыворотки и насыщение железом трансферрина. Из показателей системы гемостаза на коагулографе "TS-4000" (HTI, США-Германия) изучали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), являющееся маркером эффективности "внутреннего" и общего пути свертывания крови. Все контрольные и диагностические материалы, использованные при проведении лабораторных исследований, были аутентичны.

Кроме того, для оценки влияния тивортин аспартата на выраженность окислительного стресса оценивали прооксидантно-антиоксидантное равновесие (ПАР) на мембранном уровне ("тени" эритроцитов) со спектрофотометрическим исследованием на фотометре "Becton PU-65" (Becton Dickinson, США) содержания малонового диальдегида [1] и восстановленного глутатиона [22]; как результирующий показатель ПАР рассчитывали прооксидантно-антиоксидантный коэффициент $К_{па}$ [4] по формуле:

$$К_{па} = \frac{\text{содержание МДА}}{\text{содержание GSH}},$$

где МДА – концентрация малонового диальдегида, нмоль×10^{-6} эр.; GSH – концентрация восстановленного глутатиона, 10^{12} ммоль×эр.$^{-1}$.

Для оценки изменения параметров работоспособности спортсменам проводили педагогические и психофизиологические (выраженность стресса) исследования. При педагогических исследованиях оценивали изменения под влиянием тивортин аспартата общепринятых показателей физической работоспособности: у бегунов на средние дистанции – аэробную работоспособность по тесту PWC170 [11] и время прохождения смоделированных соревновательных дистанций 800 и 1500 м [17, 21]. Исследование аэробной работоспособности спортсмена проводили по тесту аэробной мощности PWC170 с использованием велоэргометра "Kettler E-3" ("KETTLER", Германия). Время

прохождения легкоатлетами смоделированных соревновательных дистанций 800 и 1500 м регистрировалось электронным хронометром.

У тяжелоатлетов определяли высоту прыжка со штангой с места и высоту поднятия штанги в рывке (см), а также время выполнения упражнений (с) [9] с помощью модифицированного устройства В.М. Абалакова [18]. Измерения проводились перед тренировкой без выполнения разминки в стандартных условиях.

Поскольку психофизиологический стресс является одним из существенных факторов снижения эффективности соревновательной деятельности, у спортсменов проводили оценку изменений его выраженности под влиянием препарата, на основе модифицированного нами [5] распространенного теста В. Иванченко [10]. Для этого из опросника В. Иванченко отбирались 10 вопросов для определения психологического компонента стресса и 10 вопросов для определения физиологического компонента стресса у спортсмена. В результате выполнения теста определяли следующие показатели: сумма баллов выраженности психологического стресса, сумма баллов выраженности физиологического стресса, общая сумма баллов (выраженность психофизиологического стресса). Общая сумма баллов, более низкая, чем 15, указывает на недостаточный уровень возбуждения нервной системы при преобладании как психологического, так и физиологического компонента стресса, что приводит к возникновению предстартовой апатии, уменьшению взрывной силы и негативно сказывается на результатах соревновательной деятельности. Нормой (оптимальным уровнем выраженности психофизиологического стресса), согласно данным [5], считается количество баллов от 15 до 23. Наличие значительных суммарных показателей выраженности стресса (> 23 баллов) указывает на его глубокий психосоматический негативный характер. При преобладании физиологического компонента стресса наблюдается состояние предстартовой лихорадки, которая носит компульсивный характер (непродуктивная гиперактивность, ухудшение легочной вентиляции), что является фактором ухудшения соревновательного результата. При преобладании психологического компонента стресса он носит обсессивный характер (преобладание интенсивности ментальных действий над двигательной активностью), что сопровождается снижением умственной работоспособности и тоже приводит к ухудшению результатов соревновательной деятельности.

Кроме того, рассчитывали коэффициент психофизиологического стресса ($К_{пф.}$). Расчет этого коэффициента обычно применяют при прохождении спортсменом текущих исследований для определения степени его готовности к соревнованиям. $К_{пф.}$ определяли как отношение суммы баллов выраженности психологического стресса к сумме баллов выраженности физиологического стресса по формуле:

$$К_{пф.} = \frac{\sum_{п.}}{\sum_{ф.}},$$

где $К_{пф.}$ – коэффициент психофизиологического стресса; $\sum_{п.}$ – сумма баллов по вопросам психологического стресса; $\sum_{ф.}$ – сумма баллов по вопросам физиологического стресса.

Оценка безопасности и переносимости препарата осуществлялась на протяжении всего периода его применения у представителей основных подгрупп и оценивалась на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых спортсменом, и объективных данных (физикальное обследование, артериальное давление, ЧСС, а также результаты лабораторной диагностики, в первую очередь резкое, в ≥ 3 раза по сравнению с верхней границей референтных значений, повышение активности трансаминаз; выраженное, до 150 ммоль·л$^{-1}$, повышение содержания креатинина в сыворотке крови), полученных в процессе применения исследуемых препаратов в динамике тренировочного процесса спортсменов. Учитывалась динамика лабораторных показателей, а также частота возникновения и характер побочных реакций.

Полученные данные были статистически обработаны с помощью лицензионной программы GraphPadInStat (США) с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа. Соответствие (или несоответствие) нормальному распределению проверяли с помощью тестов Шапиро-Уилка и Левеню, а сравнение выборок проводилось с использованием критерия Стьюдента или двухвыборочного критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Определяли значение средней арифметической и ее ошибки (M±m), медиану, минимальные и максимальные значения показателей, при этом различия считались статистически достоверными при $p<0,05$. Для оценки результатов применялась двусторонняя критическая область. При проведении корреляционного анализа использовали ранговую корреляцию и показатель корреляции Спирмена.

Результаты исследования и их обсуждение. Объективное исследование спортсменов производилось при физикальном осмотре спортсменов с измерением физиологических показателей. При врачебном контроле оценивалась частота сердечных сокращений, артериальное давление,

состояние кожи и видимых слизистых и др. За время исследования важнейшие показатели гемодинамики в основной и контрольной подгруппах легкоатлетов оставались стабильными (**табл. 1**).

Аналогичная картина наблюдалась и у тяжелоатлетов, что указывает на отсутствие негативного влияния препарата. Следует отметить, что цифры ЧСС являются референтными для спортсменов, у которых брадикардия относится к приспособительным реакциям тренировочного процесса и указывает на экономизацию работы сердца, что известно достаточно давно [11] и подтверждается современными данными с использованием новых технологий в эксперименте [43] и у спортсменов [56]. Полученные результаты исследования показали высокий профиль клинической безопасности и переносимости тивортин аспартата, основанный, в первую очередь, на отсутствии отрицательной динамики основных параметров сердечно-сосудистой системы.

Высокий профиль безопасности препарата базируется также на отсутствии негативных сдвигов показателей биохимического гомеостаза в условиях напряженной мышечной деятельности. Оценивая влияние на изученные параметры биохимического гомеостаза легкоатлетов и тяжелоатлетов, следует отметить, что негативных, против референтных значений для спортсменов, изменений, обусловленных курсовым приемом тивортин аспартата, не отмечено.

Напротив, в основных подгруппах у спортсменов при исходно повышенной активности маркерных печеночных ферментов – аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы – зарегистрировано ее (*активности* – прим. авторов) снижение до референтных значений, что указывает на нормализацию функционального состояния печени и, соответственно, ускорение восстановительных процессов. Установленное крайне незначительное повышение активности маркерного фермента поджелудочной железы – α-амилазы – находилось в пределах ошибки определения и не являлось значимым, практически совпадая с показателем в контрольных подгруппах. Показано также уменьшение в сыворотке крови содержания креатинина и мочевины, что свидетельствует об улучшении протекания дезинтоксикационных процессов в организме и благоприятно сказывается на скорости восстановительных реакций у спортсменов [47]. Недавно было установлено, что использование фармакологических средств, содержащих L-аргинин, приводит к ускорению протекания процессов восстановления после тренировочного занятия и снижению постнагрузочных повреждений сарколеммы более чем в два раза, что сопровождается уменьшением потери содержания десмина в мышцах на 25 % и уменьшением регуляции мРНК μ-калпаина [55].

Позитивная динамика среди изученных стандартных лабораторных показателей отмечалась и в отношении АЧТВ – наблюдалось его достоверное ($p<0,001$) снижение в основных подгруппах – с 29,63±0,51 с до 26,25±0,19 с у легкоатлетов и с 30,93±0,80 с до 25,90±0,37 с у тяжелоатлетов, что может указывать на снижение вязкости крови [50, 53] и отражает благоприятное влияние тивортин аспартата на ее агрегатное состояние с соответствующим увеличением скорости кровотока и,

Таблица 1 – Динамическая оценка результатов основных показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у легкоатлетов

Параметр	Срок исследования	M±m	Медиана	Мин.	Макс.	p*
основная подгруппа 1А (n=24)						
ЧСС, уд.·мин$^{-1}$	1 день	58,67±1,84	59,0	47	73	p=0,740
	21 день	58,33±1,30	59,0	49	68	
АД систолическое, мм рт. ст.	1 день	124,4±2,35	2,35	108	141	p=0,260
	21 день	122,1±1,84	1,84	112	135	
АД диастолическое, мм рт. ст.	1 день	76,75±3,048	75,5	56	95	p=0,542
	21 день	75,58±2,065	77,0	62	86	
контрольная подгруппа 1К (n=12)						
ЧСС, уд.·мин$^{-1}$	1 день	55,67±1,499	56,5	47,0	62	p=0,822
	21 день	55,92±0,9249	56,0	51,0	62	
АД систолическое, мм рт. ст.	1 день	123,0±2,437	124,0	108	138	p=0,178
	21 день	124,7±2,203	125,5	110	135	
АД диастолическое, мм рт. ст.	1 день	73,00±3,42	77,5	51,0	90	p=0,627
	21 день	73,67±2,545	75,0	54,0	84	

***Примечание**:* * – вывод о достоверности различий может быть сделан при $p<0,05$.

опосредованно, улучшением транспорта кислорода [6, 28].

Отсутствие какой-либо отрицательной динамики отмечается также относительно значений гематокрита, среднего объема эритроцитов, их относительной и абсолютной насыщенности гемоглобином и степени анизоцитоза, а также и тромбоцитов. Полученные с помощью методов описательной статистики данные указывают на отсутствие достоверных различий важнейших показателей общего анализа крови (содержание лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина) в основных и контрольных подгруппах как у легкоатлетов, так у тяжелоатлетов. Это четко свидетельствует об отсутствии негативной реакции со стороны системы крови спортсменов при курсовом использовании препарата тивортин аспартат.

Ни у одного спортсмена не отмечено ухудшения самочувствия, обусловленного приемом препарата, случаев непереносимости также не отмечено. Побочные явления выявлены лишь у двух спортсменов из 46 (4,34 %) в виде нерезко выраженной аллергической реакции по типу крапивницы, которая была купирована в течение

Таблица 2 – Динамика показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия у легкоатлетов и тяжелоатлетов при использовании тивортина аспартата

Показатель	Срок исследования	M±m	Медиана	Мин.	Макс.
легкоатлеты подгруппа 1А основная (n=24)					
Малоновый диальдегид, нмоль×10^{-6}эр.	начало	3,380±0,281	3,350	3,00	3,89
	окончание	2,962±0,038*	2,970	2,90	3,00
Восстановленный глутатион, 10^{-12} ммоль×эр.$^{-1}$	начало	1,948±0,101	1,965	1,45	2,14
	окончание	2,033±0,037*	2,005	1,93	2,2
$К_{па}$	начало	1,743±0,286	1,655	1,51	2,51
	окончание	1,455±0,059*	1,475	1,33	1,53
легкоатлеты подгруппа 1К контрольная (n=12)					
Малоновый диальдегид, нмоль×10^{-6}эр.	начало	3,027±0,071	3,015	2,92	3,12
	окончание	3,433±0,389	3,3	3,1	4,32
Восстановленный глутатион, 10^{-12} ммоль×эр.$^{-1}$	начало	1,973±0,065	1,955	1,85	2,1
	окончание	1,811±0,167	1,84	1,44	2,02
$К_{па}$	начало	1,579±0,1137	1,55	1,45	1,86
	окончание	1,812±0,315*	1,70	1,49	2,68
тяжелоатлеты подгруппа 2А основная (n=22)					
Малоновый диальдегид, нмоль×10^{-6}эр.	начало	3,144±0,076	3,11	2,95	3,76
	окончание	3,345±0,082*	3,35	3,06	3,89
Восстановленный глутатион, 10^{-12} ммоль×эр.$^{-1}$	начало	1,804±0,051	1,87	1,34	1,91
	окончание	2,265±0,075*	2,31	1,76	2,57
$К_{па}$	начало	1,744±0,048	1,70	1,57	2,01
	окончание	1,483±0,032*	1,48	1,33	1,74
тяжелоатлеты подгруппа 2К контрольная (n=11)					
Малоновый диальдегид, нмоль×10^{6}эр.	начало	3,331±0,113	3,32	3,1	3,86
	окончание	3,578±0,099	3,58	2,97	3,92
Восстановленный глутатион, 10^{-12} ммоль×эр.$^{-1}$	начало	1,791±0,054	1,76	1,51	2,12
	окончание	1,673±0,088	1,56	1,36	2,17
$К_{па}$	начало	1,855±0,084	1,05	1,50	2,13
	окончание	2,181±0,113	1,69	1,41	2,68

Примечание: *– изменения достоверны между группами данных до начала и по окончании исследования ($p<0,05$).

одного-двух дней с помощью дезлоратадина. Полученные данные также свидетельствуют в пользу крайне низкой токсичности препарата и ложатся в основу безопасности его применения при регулярных интенсивных физических нагрузках.

Для оценки эффективности влияния не только непосредственно на параметры специальной физической работоспособности, но и на переменные показателей гомеостаза, которые ее опосредуют, был проведен анализ изменений параметров ПАР на уровне клеточных мембран при использовании "теней" эритроцитов [1, 4, 7]. В противовес практическому отсутствию изменений стандартных лабораторных показателей, в динамике курсового применения тивортин аспартата в нашем исследовании обнаружены существенные положительные сдвиги ПАР на мембранном уровне у представителей обоих видов спорта (**табл. 2**).

Поскольку разности преимущественно были распределены нормально, то сравнение значений изучаемых параметров в каждой группе и внутри подгрупп для сроков исследования $T_{начало}$ и $T_{окончание}$ выполнялось при помощи парного критерия Стьюдента (**табл. 3**).

В результате проведенного статистического анализа полученных данных с использованием параметрических (Стьюдента) и непараметрических (Вилкоксона-Манна-Уитни) критериев, также показаны значимые позитивные изменения показателей ПАР в основных подгруппах 1А и 2А в отличие от контрольных значений в соответствующих подгруппах легкоатлетов и тяжелоатлетов. Что касается отсутствия достоверного прироста в клеточных мембранах содержания природного антиоксиданта восстановленного глутатиона в основной подгруппе 1А у легкоатлетов, то, следует отметить, что определяющим параметром влияния на ПАР является преимущественное снижение содержание малонового диальдегида, поскольку исследуемый препарат выступает как антиоксидант, т.е. субстанция, в первую очередь, ограничивающая выраженность прооксидантных реакций [25, 31, 32] и, следовательно, повышающая толерантность к физической работе циклического характера [38] Наблюдаемое у представителей тяжелой атлетики отсутствие достоверных изменений в динамике исследования (между данными в $T_{начало}$ и $T_{окончание}$) изучаемых параметров ПАР в контрольной подгруппе лишь подтверждает существенное ограничивающее действие препарата на основе L-аргинина на баланс прооксидантных и антиоксидантных факторов при преимущественно лактатном гликолитическом типе энергообеспечения мышечной деятельности [45, 51]. Можно также говорить о нормализации ПАР в мембранах эритроцитов как о факторе, нормализующем структурно-функциональное состояние этих клеток и опосредованно улучшающем скорость переноса кислорода [4, 6, 7] при соответствующем снижении вязкости крови, что в целом позитивно влияет на кислородтранспортную функцию крови, являющуюся одним из важнейших факторов реализации аэробных возможностей спортсмена в циклических видах спорта [12, 14, 16, 17]. Эти данные свидетельствуют об эффективности влияния препарата тивортин аспартат на параметры окислительного

Таблица 3 – Результаты сравнения при помощи парного критерия Стьюдента параметров прооксидантно-антиоксидантного равновесия для подгрупп легкоатлетов и тяжелоатлетов

Изучаемый параметр	Подгруппа	t-статистика	p (двустор.)	Значимые отличия
легкоатлеты				
Малоновый диальдегид, нмоль×10^{-6}эр.	основная 1А	5,24 (t-S)	p<0,001	*
	контрольная 1К	3,65 (t-S)	p=0,004	*
Восстановленный глутатион, 10^{-12} ммоль×эр.$^{-1}$	основная 1А	20,00 (t-W)	p=0,278	нет
	контрольная 1К	3,41 (t-S)	p=0,006	*
$К_{па}$	основная 1А	78,00 (t-W)	p<0,001	*
	контрольная 1К	1,00 (t-W)	p=0,002	*
тяжелоатлеты				
Малоновый диальдегид, нмоль×10^{-6}эр.	основная 1А	1,00 (t-W)	p=0,002	*
	контрольная 1К	1,89 (t-S)	p=0,088	нет
Восстановленный глутатион, 10^{-12} ммоль×эр.$^{-1}$	основная 1А	1,00 (t-W)	p=0,002	*
	контрольная 1К	1,78 (t-S)	p=0,105	нет
$К_{па}$	основная 1А	4,54 (t-S)	p=0,001	*
	контрольная 1К	2,12 (t-S)	p=0,113	нет

Примечания: 1. * – вывод о достоверности различий сделан при уровне значимости p<0,05; 2. (t-S) – сравнение проведено с использованием критерия Стьюдента; 3. (t-W) – сравнение проведено с использованием критерия Вилкоксона-Манна-Уитни.

стресса, ограничивающего формирование эргогенных свойств организма и, следовательно, специальной и общей физической работоспособности [35].

Выраженный антиоксидантный эффект фармакологических субстанций на основе L-аргинина, который базируется на уменьшении проявлений окислительного стресса за счет активизации функции антиоксидантных мембраноассоциированных ферментов, имеет чрезвычайно важное значение для проявления эргогенного действия тивортин аспартата, что подтверждено и самыми последними исследованиями зарубежных авторов [55]. Таким образом, одна из важнейших переменных, которые определяют степень влияния практически любого фармакологического средства на работоспособность спортсменов – выраженность окислительного стресса, соответствующая степени нарушений/улучшений параметров ПАР, прямо указывает на высокую эффективность исследуемого препарата в группах представителей разных видов спорта – легкой и тяжелой атлетики, поскольку снижается $К_{па}$ как результирующий параметр сдвигов окислительных и антиоксидантных факторов в организме, в первую очередь, на мембранном уровне. Снижение величины прооксидантно-антиоксидантного коэффициента четко указывает на нормализацию баланса окислительных, связанных с накоплением активных радикалов кислорода, и антиоксидантных, в первую очередь, неферментативных, факторов в организме спортсмена при использовании тивортин аспартата на фоне интенсивных регулярных физических нагрузок.

Наблюдаемое под влиянием тивортин аспартата снижение выраженности психофизиологического стресса, а также отдельно его составляющих, как одного из важных факторов, определяющих эффективность тренировочной и соревновательной деятельности, также в значительной степени может быть связана с нормализацией параметров ПАР (**табл. 4**).

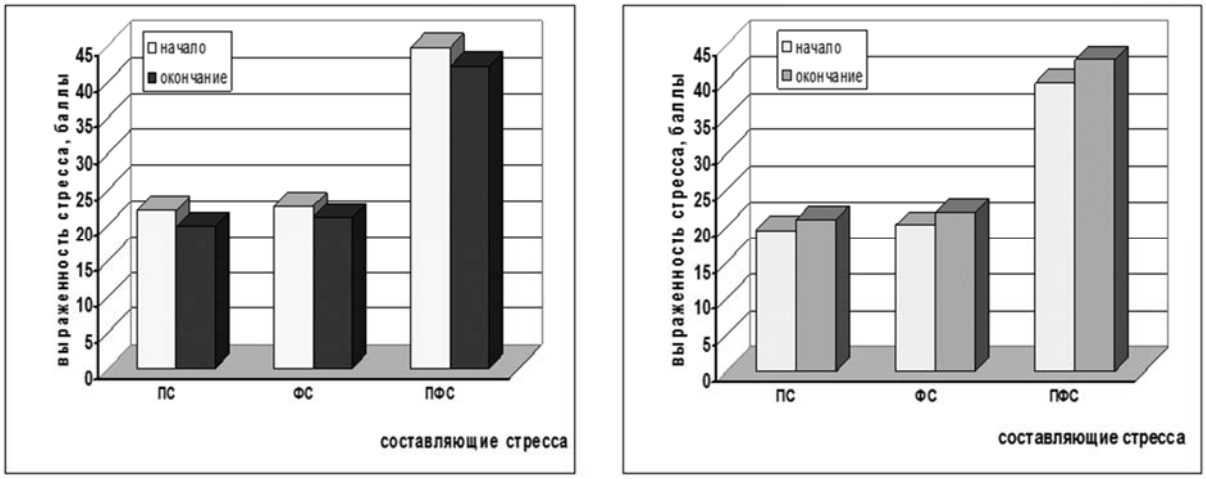
Как видно из данных **таблицы 4**, у легкоатлетов основной подгруппы 1А наблюдаются достоверные изменения выраженности психофизиологического стресса и его составляющих в сторону уменьшения. В контрольной подгруппе 1К, у спортсменов, не имевших никакой фармакологической поддержки в динамике тренировочного процесса, напротив, отмечается увеличение проявлений психофизиологического стресса и его составляющих, что вполне объяснимо с точки зрения нарастания психологической напряженности к концу изученного предсоревновательного мезоцикла подготовки [10, 17].

У тяжелоатлетов основной подгруппы в целом отмечается достоверное снижение выраженности психофизиологического стресса и обеих его составляющих при курсовом применении тивортин аспартата (**рис. 2**). В контрольной подгруппе тяжелоатлетов, получавших плацебо, значимых позитивных изменений не зарегистрировано, напротив, выраженность психофизиологического стресса и его составляющих, хотя и не очень

Таблица 4 – Изменения выраженности психофизиологического стресса и его составляющих под влиянием тивортин аспартата у легкоатлетов

Параметр	Срок исследования	M±m	Медиана	Мин.	Макс.	p
легкоатлеты основная подгруппа 1А (n=24)						
Психологический стресс, баллы	начало	25,00±0,4606	131	22	28	p<0,001
	окончание	20,08±0,5568	122	16	23*	
Физиологический стресс, баллы	начало	23,67±0,466	23,5	21	26	p<0,001
	окончание	19,08±0,6332	19,0	16	23*	
Психофизиологический стресс, баллы	начало	48,67±0,6999	49,0	45	52	p<0,001
	окончание	39,17±1,0650	40,5	33	44*	
легкоатлеты контрольная подгруппа 1К (n=12)						
Психологический стресс, баллы	начало	19,33±0,86	19,0	15	26	p<0,009
	окончание	21,00±0,94	20,5	17	28	
Физиологический стресс, баллы	начало	18,75±0,73	19,0	14	23	p<0,017
	окончание	20,67±0,87	20,5	16	25	
Психофизиологический стресс, баллы	начало	38,08±1,38	39,0	37	44	p<0,113
	окончание	41,67±1,71	42,5	36	48*	

Примечание: *– изменения достоверны между группами данных до начала и по окончании исследования (p<0,05); использованы непараметрические критерии.



Основная подгруппа 2А (n=22)

Контрольная подгруппа 2К (n=11)

Рис. 2. Изменения выраженности психофизиологического стресса и его составляющих под влиянием тивортин аспартата у тяжелоатлетов

значительно, но возросла. Можно полагать, что спортсменов подгруппы 2К, не получавших фармакологической поддержки, увеличение выраженности психофизиологического стресса в динамике исследуемого мезоцикла подготовки длительностью 21 день в дальнейшем может явиться фактором снижения не только физической работоспособности, но и самого соревновательного результата.

Важным и у легкоатлетов, и у тяжелоатлетов является не только абсолютное снижение проявлений выраженности психофизиологического стресса, но и переход из стадии стресса "высокий" в стадию "средний", что увеличивает уровень психологической стабильности спортсмена, готовящегося к соревнованиям [5, 8, 10]. Таким образом, наблюдаемое снижение выраженности психофизиологического стресса под влиянием препарата тивортин аспартат свидетельствует о его выраженном нейропротекторном эффекте у квалифицированных спортсменов в условиях реального тренировочного процесса, что имеет свое экспериментальное подтверждение при использовании пищевых добавок на основе L-аргинина [49]. Полученные данные относительно снижения выраженности психофизиологического стресса создают предпосылки для обоснованного применения тивортин аспартата у спортсменов в качестве разрешенного средства стимуляции умственной работоспособности, особенно на этапе непосредственной подготовки к соревнованиям, когда психофизические нарушения у спортсменов выражены максимально.

Оценка эффективности применения исследуемого препарата базировалась на положении относительно прироста параметров физической работоспособности (и, соответственно, в дальнейшем – соревновательных результатов). Исходя из результатов анализа данных, полученных при использовании тивортин аспартата у легкоатлетов, можно сделать вывод о том, что общий показатель аэробной работоспособности PWC170 достоверно увеличивается относительно данных в контроле на 21,8 %. Прирост значений PWC170 на 9,62 % в контрольной подгруппе спортсменов обусловлен лишь улучшением адаптационных возможностей под влиянием рационально спланированного тренировочного процесса. При этом время прохождения смоделированной соревновательной дистанции 800 м достоверно уменьшается у спортсменов при приеме тивортин аспартата (112,65 с в контроле и 108,91 с – в основной подгруппе); время уменьшения прохождения дистанции 1500 м соответственно снижается практически на 4 с – 215,32 в контроле против 211,18 с в основной подгруппе. При регистрации времени электронным хронометром установленное снижение времени прохождения дистанций считается существенным повышением соревновательного результата [12, 20].

Что же касается результатов оценки эффективности препарата тивортин аспартат у тяжелоатлетов (**рис. 3**), то по отношению к параметрам физической работоспособности спортсменов контрольной подгруппы (в процентном отношении) можно отметить незначительный, но достоверный прирост значений высоты прыжка с места со штангой и высоты подъема штанги в рывке у спортсменов, принимавших препарат, при одновременном снижении времени выполнения упражнений. Это указывает на улучшение специальной физической работоспособности представителей силовых

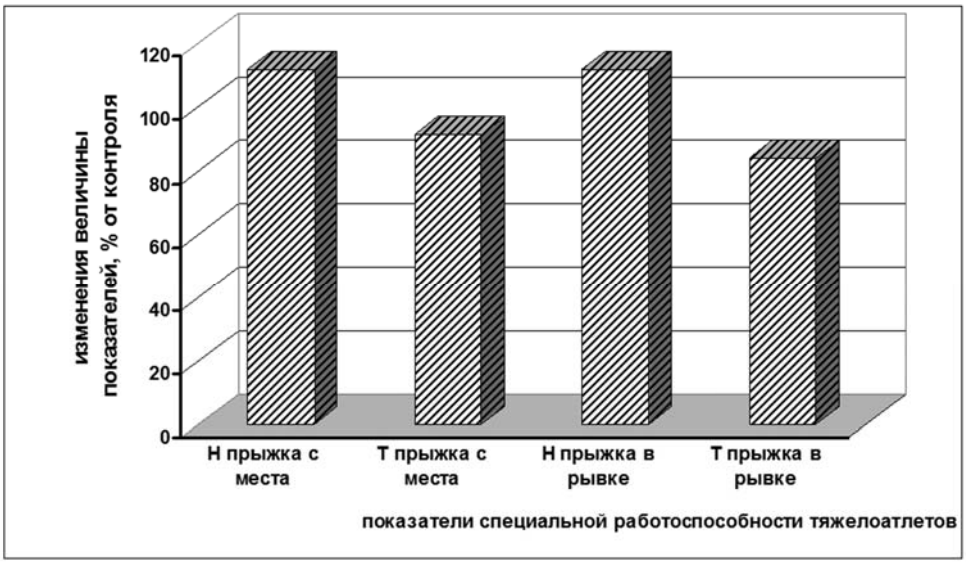


Рис. 3. Динамика показателей специальной способности тяжелоатлетов под влиянием применения тивортин аспарата к концу исследования:
Н – высота подъема штанги в прыжке с места и рывке; Т – время выполнения упражнений

видов спорта при наличии использованного фармакологического сопровождения.

Объяснение неоднозначному по степени выраженности проявлению эргогенного действия исследуемого препарата на основе L-аргинина по сравнению с контролем лежит в плоскости механизмов энергообеспечения двигательной активности представителей разных видов спорта – циклических и силовых [41, 55], к которым относятся легкоатлеты -бегуны и тяжелоатлеты соответственно. В первом случае (у легкоатлетов) механизм энергообеспечения – преимущественно аэробный, что требует увеличения кислородтранспортной функции крови в условиях интенсивной сократительной работы скелетной мускулатуры [36]. Влияние тивортин аспартата, структурной основой которого является L-аргинин, обладающий способностью не только увеличивать донацию оксида азота, но и способствовать ускорению процессов физиологического ангиогенеза, в первую очередь, в скелетных мышцах и миокарде [27, 52, 59, 60], потому и проявляется в достоверном улучшении аэробной выносливости при пробегании дистанций 800 м и 1500 м. Известно, что в беговых дисциплинах легкой атлетики именно сердечно-сосудистая и мышечная системы являются системами, лимитирующими или, напротив, обеспечивающими прирост физической работоспособности спортсменов [7, 16]. Что же касается параметра PWC170, то он, хотя и является общепринятым при оценке работоспособности представителей разных видов спорта, однако не носит специфического характера и в данном случае не рассчитывается на единицу роста и массы тела, от которых в значительной степени зависит беговая выносливость [2].

Важной компонентой, влияющей на физическую работоспособность бегунов на средние дистанции, особенно на 1500 м, где механизм энергообеспечения мышечной деятельности аэробный, являются функциональные возможности скелетной мускулатуры. И здесь в действие вступают механизмы активации процессов ангиогенеза вследствие усиленного образования оксида азота под влиянием L-аргинина [30], что существенно улучшает функциональные возможность кислородтранспортной функции крови, т.е. в данном случае реализация эрогенного действия препарата может носить поликомпонентный характер.

У тяжелоатлетов прирост специальной физической работоспособности преимущественно лежит не в плоскости улучшения анаэробного механизма энергообеспечения [15]. Очень важными для представителей этого вида спорта являются также межмышечные и нервно-мышечные взаимодействия [8, 39]. В данном случае обеспечение прироста высота прыжка с места со штангой и высоты подъема штанги в рывке в значительной степени связано с направленным влиянием L-аргинина [58], а, следовательно, и препарата на его основе – тивортин аспартата – на процессы в центральной и автономной нервной системах. Улучшение психофизиологических характеристик спортсменов при курсовом приеме этого препарата является одним из опосредованных механизмов улучшения соревновательного результатов у представителей тяжелой атлетики [13, 18], что обусловливает

целесообразность применения тивортин аспартата в практике подготовки спортсменов.

Выводы

1. В ходе исследования на основе отсутствия значимых сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы, данных объективного осмотра спортсменов, опроса спортсменов на предмет проявлений непереносимости и объективной регистрации побочных эффектов, изучения стандартных лабораторных гематологических и биохимических показателей показана безопасность курсового применения тивортин аспартата в терапевтической дозе 40 мл в сутки (в виде раствора для перорального применения) в условиях реального тренировочного процесса квалифицированных спортсменов.
2. Данные относительно прироста показателей общей и специальной работоспособности представителей разных видов спорта – циклических и силовых – при курсовом применении тивортин аспартата указывают на его четко выраженное эргогенное действие.
3. Составляющей формирования эргогенных характеристик спортсменов под влиянием тивортин аспартата является существенное улучшение ПАР в клеточных мембранах (на примере эритроцитарных) со снижением содержания малонового диальдегида и накоплением одного из основных природных антиоксидантов – восстановленного глутатиона.
4. Выраженность психофизиологического стресса и его составляющих – психологического и физиологического стресса, проявления которых усугубляются на этапе непосредственной подготовки к соревнованиям и являются одним из факторов снижения эффективности соревновательной деятельности, под влиянием курсового приема тивортин аспартата существенно уменьшаются, что указывает на нейропротективные свойства препарата.
5. Полученные результаты рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования убедительно обосновывают как безопасность, так и эффективность применения препарата тивортин аспартат в качестве разрешенного эргогенного средства в практике подготовки атлетов разной квалификации и специализирующихся в разных видах спорта.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в изучении других тонких механизмов влияния тивортин аспартата – кардиопротективном действии, реактивности иммунной системы, насыщении крови кислородом, процессов обмена оксида азота, интенсификации процессов ангиогенеза и др. – на работоспособность в динамике подготовки спортсменов.

References

1. Bankova VV, Prischepova NF, Avratinskiy OI. [A method for assessing the pathological changes in the plasma membrane in children with various diseases]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*. 1987; 3: 78-81. [Russian].
2. Vinogradov VE. *Stimulation of efficiency and recovery processes in the training and competitive activities of qualified athletes*: monograph. Kiev: PNP "Slavutich-Delfin"; 2009. 367 s. [Russian].
3. Gunina Larisa. [Anabolic agents in sports: the mechanism of doping and side effects]. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2015; 4: 41-8. [Russian].
4. Gunina LM, Oliynik SA, Ivanov SV. [Changes in blood indices and prooxidant-antioxidant balance in erythrocyte membranes under the influence of Rithmokor with intense physical activity]. *Medichna himiya*. 2007; 9 (1): 95-9. [Ukrainian].
5. Gunina LM, Visochina NL. [Methodology for correction of stress in athletes]. *Proceedings of the 8-td International Scientific and Practical Conference "Achievements of Higher School-2013"*. Sofiya, Bolgariya; 2013. s. 61-3. [Ukrainian].
6. Gunina LM. [Interconnection of aggregation properties of erythrocytes, structural and functional state of their membranes and physical performance of athletes for oxidative stress]. *Krovoobig ta gemostaz*. 2010; 3: 15-8. [Ukrainian].
7. Gunina LM, Olishevsky SV, Cherednichenko OO, Golovashchenko RV, Bezugla VV. [Rationale for the possibility of using the "Cardonat" metabolic drug for high-skilled angling]. *Sportivna meditsina*. 2010; 1-2: 92-7. [Russian].
8. Gunina LM, Konyushok SO, Palamarchuk OP, Dzhurenko NY, Grek GP. [One of the aspects of the mechanism of the Chinese lemongrass is the indicators of the special trained weightlifters]. *Sportivna meditsina*. 2008; 2: 102-7. [Russian].
9. Evdokimov BS. *Evaluation of the level of special physical fitness of a weightlifter. Weightlifting: a collection of articles*. Moskva: Fizkultura i sport; 1971. s. 118-22. [Russian].
10. Ivanchenko VA, Ivanchenko AM, Ivanchenko TP. *Supersatisfaction and success in business for everyone*. SPb: Komplekt; 1994. 262 s. [Russian].
11. Karpman VL, Belotserkovsky ZB, Gudkov IA. *Testing in sports medicine*. Moskva: Fizkultura i sport; 1988. 208 s. [Russian].

12. Kuramshin SF. [The construction of a stage of direct precompetitive training (ENPP) of highly qualified athletes to the main competitions of the season]. *Physical culture as a kind of culture: a collection of scientific papers*. Voronezh: Izdatelstvo VGPU; 2003. s. 173-7. [Russian].
13. Makarova GA. *Pharmacological support of sports activities: real effectiveness and controversial issues*. Moskva: Sovetskiy sport; 2013. 231 s. [Russian].
14. Markelova IA, Balykova LA, Ivanskiy SA. [The use of metabolic therapy to optimize the tolerance of young athletes to physical activity]. *Pediatriya*. 2008; 87 (2): 51-5. [Russian].
15. Mikheev AA. *Theory and methodology of vibration training in sports (biological and pedagogical justification of dosed vibro-training)*: monograph. Moskva: Sovetskiy sport; 2011. 615 s. [Russian].
16. Mohan R, Glesson M, Greenhaff PL. *Biochemistry of muscular activity and physical training*. Kiev: Olimpiyskaya literatura; 2001. 296 s. [Russian].
17. Mutaeva IS, Kuznetsov AS, Konovalov IE, Khalikov GZ. [Evaluation of the functional readiness of athletes training for endurance]. *Fundamental Researche*. 2013; 6 (2): 440-4. [Russian].
18. Oleshko VG. Modeling the process of training and selection of athletes in power sports. Kiev: DMP "Polimed"; 2005. 254 s. [Ukrainian].
19. Platonov Vladimir. [Overtraining in sports]. *Nauka v olimpiyskom sporte*. 2015; 1: 19-34. [Russian].
20. Sokunova SF, Konovalova LV, Vavilov VV. [The use of interval hypoxic training in seasonal training of runners at medium distances]. *Uchenyie zapiski universiteta imeni PF Lesgafta*. 2009; 5: 86-9. [Russian].
21. Solodkov AS. [Physical fitness athletes and general principles of its correction]. *Uchenyie zapiski universiteta imeni PF Lesgafta*. 2014; 3 (109): 148-57. [Russian].
22. Shvets NI, Davydov VV. [Age features of changes in the glutathione system in the heart of rats with immobilization stress]. *Ukrayinskiy biohimichniy zhurnal*. 2008; 80 (6): 74-8. [Ukrainian].
23. Aguiar AF, Balvedi MC, Buzzachera CF, Altimari LR, Lozovoy MA, Bigliassi M, Januário RS, et al. L-Arginine supplementation does not enhance blood flow and muscle performance in healthy and physically active older women. *Eur J Nutr*. 2016; 55 (6): 2053-62. doi: 10.1007/s00394-015-1019-6.
24. Alvares TS, Conte-Junior CA, Silva JT, Paschoalin VM. L-arginine does not improve biochemical and hormonal response in trained runners after 4 weeks of supplementation. *Nutr Res*. 2014; 34 (1): 31-9. doi: 10.1016/j.nutres.2013.10.006.
25. Álvares TS, Meirelles CM, Bhambhani YN, Paschoalin VM, Gomes PS. L-Arginine as a potential ergogenic aid in healthy subjects. *Sports Med*. 2011; 41 (3): 233-48. doi: 10.2165/11538590-000000000-00000.
26. Arsic A, Vucic V, Glibetic M, Popovic T, Debeljak-Martacic J, Cubrilo D, Ahmetovic Z, et al. Redox balance in elite female athletes: differences based on sport types. *J Sports Med Phys Fitness*. 2016; 56 (1-2): 1-8.
27. Bohdanovs'ka NV, Kotsiuruba AV, Malikov MV. Nitric oxide synthesis during different stages of competition period in well-trained athletes. *Fiziol J*. 2011; 57 (4): 82-9.
28. Brun JF, Varlet-Marie E, Raynaud de Mauverger E. Hematocrit and hematocrit viscosity ratio during exercise in athletes: Even closer to predicted optimal values? *Clin Hemorheol Microcirc*. 2016; 64 (4): 777-87. doi: 10.3233/CH-168012.
29. Busardò FP, Frati P, Sanzo MD, Napoletano S, Pinchi E, Zaami S, Fineschi V. The impact of nandrolone decanoate on the central nervous system. *Curr Neuropharmacol.* 2015; 13 (1): 122-31. doi: 10.2174/1570159X13666141210225822.
30. Chang CY, Wang MC, Miyagawa T, Chen ZY, Lin FH, Chen KH, Liu GS, Tseng CL. Preparation of arginine-glycine-aspartic acid-modified biopolymeric nanoparticles containing epigalloccatechin-3-gallate for targeting vascular endothelial cells to inhibit corneal neovascularization. *Int J Nanomedicine*. 2016; 12: 279-94. doi: 10.2147/IJN.S114754.
31. Circu ML, Aw TY. Reactive oxygen species, cellular redox systems, and apoptosis. *Free Radic Biol Med*. 2010; 48 (6): 749-62. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.12.022.
32. Djordjevic D, Cubrilo D, Macura M, Barudzic N, Djuric D, Jakovljevic V. The influence of training status on oxidative stress in young male handball players. *Mol Cell Biochem*. 2011; 351 (1-2): 251-9. doi: 10.1007/s11010-011-0732-6.
33. Esposito S, Deventer K, Geldof L, Van Eenoo P. In vitro models for metabolic studies of small peptide hormones in sport drug testing. *J Pept Sci*. 2015; 21 (1): 1-9. doi: 10.1002/psc.2710
34. Forbes SC, Harber V, Bell GJ. The acute effects of L-arginine on hormonal and metabolic responses during submaximal exercise in trained cyclists. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2013; 23 (4): 369-77.
35. Fukuda S, Nojima J, Motoki Y, Yamaguti K, Nakatomi Y, Okawa N, Fujiwara K, et al. A potential biomarker for fatigue: Oxidative stress and anti-oxidative activity. *Biol Psychol*. 2016; 118: 88-93. doi: 10.1016/j.biopsycho.2016.05.005.
36. Goto C, Nishioka K, Umemura T, Jitsuiki D, Sakagutchi A, Kawamura M, Chayama K, et al. Acute moderate-intensity exercise induces vasodilation through an increase in nitric oxide bioavailiability in humans. *Am J Hypertens*. 2007; 20 (8): 825-30. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.02.014.
37. Ikeda T, Yoshitomi Y, Saito H, Shimasaki T, Yamaya H, Kobata T, Ishigaki Y, et al. Regulation of soluble Flt-1 (VEGFR-1) production by hnRNP D and protein arginine methylation. *Mol Cell Biochem*. 2016; 413 (1-2): 155-64. doi: 10.1007/s11010-015-2649-y.

38. Jones AM, Vanhatalo A, Bailey SJ. Influence of dietary nitrate supplementation on exercise tolerance and performance. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*. 2013; 75: 27-40. doi: 10.1159/000345815.
39. Khanmohammadi N, Movahedin M, Safari M, Sameni HR, Yousefi B, Jafari B, Zarbakhsh S. Effect of L-carnitine on in vitro developmental rate, the zona pellucida and hatching of blastocysts and their cell numbers in mouse embryos. *Int J Reprod Biomed (Yazd)*. 2016; 14 (10): 649-56.
40. Little JP, Forbes SC, Candow DG, Cornish SM, Chilibeck PD. Creatine, arginine alpha-ketoglutarate, amino acids, and medium-chain triglycerides and endurance and performance. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2008; 18 (5): 493-508.
41. Lomonosova YN, Shenkman BS, Kalamkarov GR, Kostrominova TY, Nemirovskaya TL. L-arginine supplementation protects exercise performance and structural integrity of muscle fibers after a single bout of eccentric exercise in rats. *PLos One*. 2014; 9 (4): e94448. doi: 10.1371/journal.pone.0094448.
42. Lorin J, Zeller M, Guilland JC, Cottin Y, Vergely C, Rochette L. Arginine and nitric oxide synthase: regulatory mechanisms and cardiovascular aspects. *Mol Nutr Food Res*. 2014; 58 (1): 10-6. doi: 10.1002/mnfr.201300033.
43. Matelot D, Schnell F, Khodor N, Endjah N, Kervio G, Carrault G, Thillaye du Boullay N, Carre F. Does Deep Bradycardia Increase the Risk of Arrhythmias and Syncope in Endurance Athletes? *Int J Sports Med*. 2016; 37 (10): 792-8. doi: 10.1055/s-0035-1569348.
44. Maravelias C, Dona A, Stefanidou M, Spiliopoulou C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes. A constant threat. *Toxicol Lett*. 2005.15; 158 (3): 167-75.
45. McConnell AK, Romer LM. Respiratory muscle training in healthy humans: resolving the controversy. *Int J Sports Med*. 2004; 25 (4): 284-93. doi: 10.1055/s-2004-815827.
46. Morton JP, Kayani AC, McArdle A, Drust B. The exercise-induced stress response of skeletal muscle, with specific emphasis on humans. *Sports Med*. 2009; 39 (8): 643-62. doi: 10.2165/00007256-200939080-00003.
47. Mujika I, Pereira da Silveira F, Nosaka K. Blood markers of recovery from Ironman distance races in an elite triathlete. *J Sports Med Phys Fitness*. 2017; 57 (8): 1057–61. doi: 10.23736/S0022-4707.16.06390-8.
48. Olver TD, Ferguson BS, Laughlin M. Molecular Mechanisms for Exercise Training-Induced Changes in Vascular Structure and Function: Skeletal Muscle, Cardiac Muscle, and the Brain. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015; 135: 227–57. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.07.017.
49. Ostadhadi S, Khan MI, Norouzi-Javidan A, Chamanara M, Jazaeri F, Zolfaghari S, Dehpour AR. Involvement of NMDA receptors and L-arginine/nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate pathway in the antidepressant-like effects of topiramate in mice forced swimming test. *Brain Res Bull*. 2016; 122: 62-70. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.03.004.
50. Padovani F, Duffy J, Hegner M. Microrheological Coagulation Assay Exploiting Micromechanical Resonators. *Anal Chem*. 2017; 89 (1):751-8. doi: 10.1021/acs.analchem.6b03347.
51. Powers SK, Grinton S, Lawler J, Criswell D, Dodd S. High intensity exercise training-induced metabolic alterations in respiratory muscles. *Respir Physiol*. 1992; 89 (2): 169-77.
52. Ranjbar K, Rahmani-Nia F, Shahabpour E. Aerobic training and l-arginine supplementation promotes rat heart and hindleg muscles arteriogenesis after myocardial infarction. *J Physiol Biochem*. 2016; 72 (3): 393-404.
53. Ranucci M, Laddomada T, Ranucci M, Baryshnikova E. Blood viscosity during coagulation at different shear rates. *Physiol Rep*. 2014; 2 (7): pii: e12065. doi: 10.14814/phy2.12065.
54. Rowlands DC, Nelson AR, Raymond F, Metairon S, Mansourian R, Clarke J, Stellingwerff T, Phillips SM. Protein-leucine ingestion activates a regenerative inflammo-myogenic transcriptome in skeletal muscle following intense endurance exercise. *Physiol Genomics*. 2016; 48 (1): 21-32. doi: 10.1152/physiolgenomics.00068.2015.
55. Silva EPJr, Borges LS, Mendes-da-Silva C, Hirabara SM, Lambertucci RH. L-arginine supplementation improves rats' antioxidant system and exercise performance. *Free Radic Res*. 2017; 51 (3): 281-293. doi: 10.1080/10715762.2017.1301664.
56. Sunaga A, Masuda M, Fujita M, Iida O, Kanda T, Matsuda Y, Morozumi T, et al. Cardiac iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy may be useful to identify pathologic from physiologic sinus bradycardia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2017; 40 (6): 632–37. doi: 10.1111/pace.13078.
57. Sunderland KL, Greer F, Morales J. VO2max and ventilator threshold of trained cyclists are not affected by 28-day l-arginine supplementation. *J Strength Cond Res*. 2011; 25 (3): 833–7. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181c6a14d.
58. Suzuki J, Reardon C. L-arginine supplementation causes additional effects on exercise-induced angiogenesis and VEGF expression in the heart and hind-leg muscles of middle-aged rats. *J Physiol Sci*. 2006; 56 (1): 39-44. doi: 10.1080/09540261.2016.1190690.
59. Vassilakopoulos T, Deckman G, Kebbewar M, Rallis G, Harfouche R, Hussain SN. Regulation of nitric oxide production in limb and ventilatory muscles during chronic exercise training. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2003; 284 (3): L452-7. doi:10.1152/ajplung.00270.2002.
60. Wang S, Qi Y, Yu L, Zhang L, Chao F, Huang W, Huang R, et al. Endogenous nitric oxide regulates blood vessel growth factors, capillaries in the cortex, and memory retention in Sprague-Dawley rats. *Am J Transl Res*. 2016; 8 (12): 5271-85.

Авторы выражают благодарность
профессору, доктору наук по физическому воспитанию и спорту В. Г. Олешко
и доценту, кандидату наук по физическому воспитанию и спорту Р. В. Головащенко
за помощь в проведении исследований показателей работоспособности спортсменов

УДК 615.275.4+612.766.1:796.01:612

ТИВОРТІН АСПАРТАТ: НОВИЙ БЕЗПЕЧНИЙ І ЕФЕКТИВНИЙ НЕЗАБОРОНЕНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ СПОРТСМЕНІВ

Гуніна Л. М., Вінничук Ю. Д., Дмитрієв О. В.,
Височина Н. Л., Безугла В. В., Носач О. В.

Резюме. У статті представлені дані, що свідчать про високий профіль безпеки та ефективність курсового застосування препарату на основі L-аргініну – тивортін аспартату – у представників різних видів спорту на спеціально-підготовчому етапі підготовчого періоду. Встановлено, що використання препарату у вигляді розчину для перорального застосування в терапевтичній дозі 40 мл на добу протягом 21 дня не приводить до негативних змін функціонального стану, параметрів стандартного гематологічного та біохімічного гомеостазу і не супроводжується суб'єктивним погіршенням самопочуття спортсменів. Поряд з підвищенням показників загальної і спеціальної працездатності, типових для зазначених видів спорту, відмічено позитивну динаміку стосовно нормалізації прооксидантно-антиоксидантного балансу в клітинних мембранах, що підтверджується достовірним зниженням результуючого показника прооксидантно-антиоксидантної коефіцієнта на тлі зменшення вмісту малонового діальдегіду та накопичення відновленого глутатіону. У той же час зменшуються і прояви психофізіологічного стресу та його складових, що корелюють зі зростанням параметрів працездатності спортсменів. Отримані дані дають підстави вважати тивортін аспартат не тільки донатором оксиду азоту, а новим ергогенним нетоксичним засобом з полікомпонентною дією, що і створює передумови для його використання у спортсменів в практиці тренувального процесу.

Ключові слова: спорт, фізична працездатність, ергогенні фармакологічні засоби, L-аргінін, тивортін аспартат, окиснювальний гомеостаз, психофізіологічний стрес.

UDC 615.275.4 + 612.766.1: 796.01: 612

Tivortin Aspartate: a New Safe and Effective Non-Prohibited Medical Drug for Stimulation the Performance of Athletes

Gunina L. M., Vinnichuk Yu. D., Dmitriev A. V.,
Vysochina N. L., Bezuglaya V. V., Nosach E. V.

Abstract. The need to increase sport achievements in the setting of ever-increasing competition and approximation of the functional capabilities of the human body to the border of reserve mechanisms make us seek new ways to stimulate physical performance and psycho-emotional stability of athletes. One of the most promising areas for improving the results of training and competitive activities of athletes is the use of pharmacological agents which are not prohibited by WADA. At the present time the substances that are on L-arginine based, in the form of food supplements firmly took their place in the pharmacological support of children's and youth sport and high performance sport.

Materials and Methods. Studies of the safety and efficacy of Tivortin aspartate (L-arginine aspartate) were conducted in skilled male athletes aged 18 to 26, represented the different groups of sports – cyclic (track and field athletics, middle distance running) and endurance (weightlifting) ones. The study involved 69 healthy skilled (first-rate and sub-master sportsmen) athletes who were on a special preparatory stage of the preparatory period of the annual macrocycle in the standard training mode. All study participants had no manifestations of any acute respiratory viral infections and the history of diseases of cardio-respiratory, endocrine, digestive, excretory systems with clinical manifestations. The athletes signed Informed Consent, in which they confirmed their voluntary consent to participate in the study after acquaintance with all its features that could affect their free decision. The study was randomized, blind and placebo-controlled. Randomization of the athletes within both groups (Group 1 – 36 track and field athletes, Group 2 – 33 weightlifters) was conducted before the signing the Informed Consent. By simple randomization within the groups, 4 subgroups of athletes (2 main and 2 control) were formed; they did not have statistically significant differences in the initial clinic and anamnestic, anthropologic and demographic, pedagogical, qualification and gender characteristics. Treatment groups included 46 athletes, of them 24 middle distance runners and 22 weightlifters, and 23 athletes as controls (12 runners and 11 weightlifters). Tivortin aspartate as a 20 % oral solution at a daily dose of 40 ml, divided into two 20 ml

administrations, was used immediately after meals for 21 study days. Before and after the study, all athletes underwent complete physical examination by a specialist in sports medicine, including an assessment of the functional state of the cardio-respiratory system; laboratory diagnostics, psychophysiological testing with the calculation of the stress factor and evaluation of the incidence of side effects and subjective complaints in the athletes during the drug administration were conducted as well. Laboratory parameters included standard measures of hematological (white blood cell, platelet and red blood cell counts, hemoglobin content, hematocrit, mean absolute and average hemoglobin concentration in red blood cells, mean volume and anisocytosis of red blood cells) and biochemical homeostasis (total protein, bilirubin, urea, creatinine, glucose, cholesterol and triglycerides, potassium, sodium, ionized calcium, magnesium and phosphorus; activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), γ-glutamyl transaminase, α-amylase, alkaline phosphatase; serum iron content, total iron binding capacity of serum and transferrin saturation; activated partial thromboplastin time). Moreover, prooxidant-antioxidant balance (PAB) in the erythrocyte membranes was studied based on the malonic dialdehyde/reduced glutathione ratio. The special pedagogical performance measures were also studied: for runners – PWC170 and running time for simulated competitive distances of 800 m and 1500 m, for weightlifters – the height of the bar lift in jumping and snatching and the timing of these exercises.

Results. The data obtained clearly indicate the absence of subjective complaints, objective significant shifts in standard laboratory parameters and the functional state of athletes under the influence of the course of taking Tivortin aspartate, which suggests its high safety profile. In this case, the drug has a positive effect on the PAB with a decrease in malonic dialdehyde content in the erythrocyte membranes from 3.380±0.281 to 2.962±0.038 nmol/10^{-6} per erythrocyte ($p < 0.05$), and an increase in reduced glutathione content by 16.3% in the controls. Similar figures in weightlifters are 3.345±0.082 vs. 3.144±0.076 nmol/10^{-6} for erythrocyte ($p < 0.05$) and 25.5% as compared to controls. Under the influence of Tivortin aspartate, the severity of psychophysiological stress also significantly decreases by 9.5 points, while this measure in the controls increases by 3.59 points ($p < 0.05$) in track and field athletes and changes to 4.52 and 2.86 points, respectively, in weightlifters. At the same time, there is a significant increase in performance measures of athletes: PWC170 in runners increases by 21.8 % vs. controls, in which this measure increases by only 9.62 % at the end of the study; and the time for passing the competitive distances of 800 m and 1500 m is reduced by 3.74 and 4.14 sec, respectively, versus the values of the runners of the control group ($p < 0.05$). Similarly, the performance measures of weightlifters are changed.

Conclusions. We believe that the rise in the performance of runners in the course of administration of Tivortin aspartate is primarily achieved by increasing the oxygen transport function of the blood by reducing its viscosity and improving the structural and functional state of erythrocytes. In weightlifters, the observed increase in performance is caused mainly by increasing the height of the bar lift and reducing the time of exercise and by the optimization of intermuscular and neuromuscular interaction during the normalization of lipid peroxidation processes in the membranes of nerve cells under the influence of L-arginine.

Keywords: sport, work capacity, ergogenic medical drugs, L-arginine, Tivortin aspartate, oxidative homeostasis, psychophysiological stress.

Стаття надійшла 07.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs02.03.245
УДК 61:577.1:31.27.51-796.331.441

Гуніна Л. М.[1], Носач О. В.[2], Азаров О. В.[3], Рябіна С. А.[3], Коцеруба Л. І.[3]

ОБҐРУНТОВАНА КОРЕКЦІЯ СТАНУ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ЯК ЧИННИК ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРЕНАПРУЖЕННЯ СПОРТСМЕНІВ

[1]Науково-дослідний інститут Національного університету фізичного виховання і спорту України, Київ

[2]Національна академія медичних наук України, Науково-організаційне управління, Київ

[3]ННІ спеціальної фізичної та бойової підготовки і реабілітації Національного університету державної фіскальної служби України, Ірпінь

gunina.sport@gmail.com

Окисний стрес, притаманний спорту вищих досягнень, є одним з найважливіших чинників подальших численних порушень, починаючи з субклітинного рівня організації до рівня цілісного організму. Тому ретельна оцінка та обґрунтована корекція окисного стресу повинні бути необхідною складовою медико-біологічного контролю спортсменів та високоіндивідуалізованого фармакологічного супроводу тренувального процесу спортсменів на усіх етапах річного макроцикла підготовки. В представленому дослідженні оцінено обидві ланки прооксидантно-антиоксидантної рівноваги з визначенням показників окисного гомеостазу та активності антиоксидантних ферментів у сироватці крові та еритроцитах 89 спортсменів на етапі безпосередньої підготовки до змагань. Показано, що представники циклічних видів спорту (веслування на байдарках і каное та бігові дисципліни легкої атлетики) мають більш високі значення вмісту проміжного продукту пере окиснення ліпідів малонового діальдегіду, та більш низькі активності антиоксидантних ферментів супероксиддисмутази та каталази еритроцитів порівняно з даними у представників силових видів спорту. Наголошується на зв'язку різниці даних стосовно параметрів окисного стресу з механізмом переважного енергозабезпечення м'язової діяльності у різних видах спорту. Визначення численних параметрів окисного стресу для наочності повинно переводитися у форму індексів або коефіцієнтів, на основі динаміки яких протягом річного макроцикла підготовки буде формуватися висновок про необхідність фармакологічної корекції окисного стресу з метою профілактики передчасного стомлення та виникнення перенапруження спортсменів для збереження їх здоров'я та якості життя.

Ключові слова: спорт вищих досягнень, механізм енергозабезпечення, окисний стрес, фармакологічне забезпечення.

Зв'язок з науковими програмами, планами і темами. Робота виконана на умовах бюджетного фінансування Міністерства освіти і науки України в рамках НДР "Технологія стимуляції фізичної працездатності і профілактики перенапруження серцево-судинної системи спортсменів за допомогою нетоксичних ергогенних засобів" (№ держ. реєстрації 0116U002572, шифр тими 2.33.) згідно до Плану науково-дослідної роботи Національного університету фізичного виховання і спорту України та Договору про творчу співпрацю з ННІ спеціальної фізичної та бойової підготовки і реабілітації Національного університету державної фіскальної служби України №1 від 26.06.2017.

Вступ. Властивий інтенсивним фізичним навантаженням спорту вищих досягнень окисний стрес є загальновизнаним патофізіологічним чинником формування стомлення і перенапруження атлетів, що, в свою чергу, створює передумови для погіршення здоров'я та якості життя спортсменів і відсторонення їх від тренувального процесу. В даний час в практиці лабораторного контролю процесів стимуляції працездатності і розвитку стомлення і перенапруження в спортсменів широко використовується оцінка інтенсивності протікання процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і активності власної антиоксидантної системи (АОС) організму як відображення проявів окисного стресу (ОС) [7]. До природних антиоксидантів належать хімічні речовини, які гальмують реакції вільно-радикального, в тому числі, перекисного окиснення (в першу чергу, ліпідів клітинних мембран) і нейтралізують активні, високореакційноздатні форми кисню (вільні радикали кисню). Основними неферментативними антиоксидантами в організмі є вітаміни С і Е (токоферол), відновлений глутатіон, церулоплазмін. До ферментативної ланці АОС належать каталаза,

супероксиддисмутаза, ферменти обміну глутатіону (глутатіонредуктаза, глутатионпероксидаза, глутатіон-S-трансфераза) [5].

При інтенсивних фізичних навантаженнях посилюються процеси ПОЛ, і в крові накопичуються продукти цих процесів, що є одним з факторів, які лімітують фізичну працездатність. Двома складовими цього механізму є рівень перекисних процесів в скелетних м'язах і залучення лейкоцитів у процес пошкодження. Фізичні навантаження викликають посилення вільно-радикальних процесів в скелетних м'язах при зниженні активності основного ферменту антиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (СОД), що призводить до пошкодження цілісності мембран міоцитів. Результатом пошкодження клітинної мембрани є зміна її проникності і наступний вихід в кров як цитоплазматических (міоглобін, АСТ), так і структурних (тропомиозин) білків скелетних м'язів [2].

Пошкодження тканин при гіпоксії і внаслідок розвитку процесу ПОЛ при відновленні кровообігу (реперфузія) стимулює залучення в осередок пошкодження лейкоцитів, які виділяють велику кількість активних форм кисню, тим самим руйнуючи здорові тканини. Інтенсивність цього процесу, що характеризує окислювальний метаболізм гранулоцитів і супероксід-утворюючу функцію фагоцитів крові, може бути оцінена за допомогою ОМГ-тесту. Через добу після інтенсивного фізичного навантаження активність гранулоцитів крові перевищує контрольне значення у здорових нетренованих осіб приблизно в 7 разів і на цьому рівні зберігається протягом наступних трьох діб, потім починає знижуватися, не досягаючи, однак, контрольного рівень і через 7 діб відновлення [1].

Лабораторна діагностика стану системи ПОЛ/АОС є складною багатокомпонентною процедурою, тому уніфіковані критерії порушення змісту і активності компонентів системи в цьому випадку практично відсутні. Вони залежать від використовуваної апаратури, методології, переліку застосованих методик. Якщо визначення продуктів ПОЛ в практиці лабораторного контролю використовується досить часто, то оцінка стану АОС, у зв'язку з методичними труднощами – значно рідше, що в подальшому ускладнює обґрунтовану оцінку вираженості ОС і призначення тих чи інших препаратів антиоксидантів. На жаль, до цього часу антиоксиданти в спорті, в тому числі, спорті вищих досягнень використовуються схематично, залежно від етапу/періоду річного макроцикла підготовки та специфіки виду спорту [4]. В першу чергу, це стосується циклічних видів спорту, де активність процесів вільно-радикального окиснення є максимальною, і тому існують рекомендації застосування природних та синтетичних антиоксидантів на усіх етапах підготовки, що далеко не завжди є обґрунтованим з точки зору індивідуальних реакцій спортсменів на навантаження та специфіки механізмів енергозабезпечення видів спорту та змагальних дисциплін.

В даний час одним з стандартизованих критеріїв співвідношення процесів ПОЛ і антиоксидантного захисту у спортсменів є запропоноване нами [1] визначення так званого прооксидантно-антиоксидантного коефіцієнту ($К_{па}$), що розраховується за співвідношенням у клітинних мембранах еритроцитів вмісту одного з кінцевих продуктів ПОЛ – малонового діальдегіду (МДА) та одного з основних природних антиоксидантів – відновленого глутатіону (GSH). Значення $К_{па}$ понад 2,0-2,5 ум. од. вказує на активацію процесів ПОЛ при розвитку стомлення та перенапруження у зв'язку з пошкодженням ліпідного шару біологічних мембран і обґрунтовує необхідність використання препаратів антиоксидантів як однієї зі складових схеми фармакологічної підтримки тренувальної діяльності [5].

Крім того, оцінку антиоксидантної стану організму проводять з використанням "фактору АОС", який визначається, виходячи зі співвідношення існуючої активності ферментів каталази (Е-КАТ) і супероксиддисмутази (СОД) в еритроцитах до рівня МДА в сироватці/плазмі крові. Таким чином, зниження вираженості АОС при одночасній активації процесів ПОЛ, інтенсивність змін яких залежить від переважного механізму енергозабезпечення конкретного виду спорту, може слугувати важливим критерієм розвитку стомлення та перенапруження [3].

Об'єкт і методи дослідження. Було обстежено 89 спортсменів-чоловіків високої кваліфікації (МСУ, МСМК) на етапі безпосередньої підготовки до змагань, зокрема, 65 представників циклічних видів спорту, включаючи 38 бігунів на середні дистанції і 27 веслувальників на байдарках і каное, а також 24 представники силових видів спорту (важкоатлети). Для характеристики стану ПОЛ/АОС було досліджено показники вмісту МДА в сироватці крові та еритроцитах та активності антиоксидантних ферментів еритроцитів – СОД і Е-КАТ з розрахунком "фактору АОС" [3]. Проведені дослідження повністю відповідають законодавству України і відповідають принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Союзу Європи щодо прав людини і біомедицини.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали із використанням методів непараметричної статистики; оцінку достовірності різниці проводили за допомогою критеріїв Вілкоксона та Манна-Уїтні.

Результати дослідження та обговорення. У досліджених групах спортсменів зміни активності антиоксидантних ферментів в еритроцитах були різноспрямованими: активність СОД, порівняно з показником в контрольній групи здорових нетренованих осіб, була достовірно знижена на 20,3 % в групі веслувальників на байдарках і каное, на 29,5 % – в групі легкоатлетів-бігунів на середні дистанції, на 16,3 % – у важкоатлетів.

У тій же час у веслувальників активність Е-КАТ була підвищена на 34,1% порівняно з даними в контрольній групі, на 21,3% – щодо даних у легкоатлетів та лише на 8,7 % – відносно значень активності цього ферменту у важкоатлетів. Однак, це не запобігає помірному зниженню значення "фактору АОС" як інтегрального показника стану антиоксидантного захисту організму, оскільки найбільший вплив на цей показник спричиняла активність СОД (rs = 0,723 , p = 0,005), але не активність Е-КАТ (rs = 0,280, p = 0,354). Відповідно до цих результатів, обидві групи спортсменів, які спеціалізуються у циклічних видах, потребували використання антиоксидантних препаратів, а представники силових видів спорту з переважно анаеробним гліколітичним механізмом енергозабезпечення (важкоатлети) – ні.

При проведенні кількісної інтегральної оцінки ОС при фізичних навантаженнях за відомим алгоритмом М.М. Абакумова [6], заснованим на визначенні співвідношення вмісту і активності максимальної кількості про- і антиоксидантних показників у сироватці (плазмі) крові та еритроцитах, встановлено, що розраховані коефіцієнти, залежно від включених в розрахунок параметрів, коливаються в межах від 0,545 до 1,12 в контролі (здорові нетреновані особи) та від 0,766 до 1,85 – у спортсменів. Під час оцінки вираженості ОС, що повинна бути невід'ємною складовою медико-біологічного контролю стану спортсменів, доцільно використовувати не більше ніж 2-3 параметри, які бажано для більшої наочності переводити в уніфіковану форму у вигляді коефіцієнтів або індексів, оскільки це дозволяє спростити процедуру контролю цих факторів стомлення та перенапруження і своєчасно провести корекцію тренувального процесу та забезпечити належне фармакологічне забезпечення процесу підготовки.

Висновки. При фізичних навантаженнях процес надмірної активації ПОЛ при одночасному пригніченні власного антиоксидантного захисту може супроводжуватися деструкцією клітинних та субклітинних (лізосомальних) мембран, запускаючи, тим самим, накопичення токсичних продуктів метаболізму і призводячи до розвитку втоми, в зв'язку з чим потребує коректної оцінки ступеня вираженості змін для подальшого вибору тактики фармакологічної підтримки.

Перспективи подальших досліджень полягають у формуванні референтних значень показників активності ПОЛ та АОС у представників різних видів спорту на різних етапах підготовки спортсменів.

References

1. Gunina LM, Vinnichuk UD, Nosach EV. *Biochemical markers of fatigue during physical exertion. Guidelines*. Kiev: Olimpiyskaya literatura; 2013. 35 s. [Ukrainian].
2. Gunina LM, Oleinik SA. Biochemical and hematological control and its importance for the development of pharmacological support schemes for training and competitive activities of athletes. *Nauka v olimpiyskom sporte*; 2009 (1, Spetsvyipusk):177-193. [Ukrainian].
3. Kacherovsky BV, Novak VL, Rudenko VP. *The study of peroxide oxidation of lipids and antioxidant protection of the body in clinical practice. Guidelines*. Lvov: Izdatelstvo Instituta gematologii i transfuzionnoy meditsinyi AMN Ukrainyi; 2002. 20 c. [Ukrainian].
4. Kulinenkov OS. *Pharmacology of sports in tables and charts*. Moskva, Sov. sport; 2015. 173 s. [Russian].
5. *Methods of research and pharmacological correction of a person's physical working capacity*. Monograph; Ed. Academician of the RAS I.B. Ushakov. Moskva: Meditcina; 2007. 321 s. [Russian].
6. *Pat. № 2226276 RF*. MPK G01N33/48. Sposob integralnoy otsenki okislitelnogo stressa pri neotlozhnykh sostoyaniyakh / Abakumov M. M., Davydov B. V., Golikov A. P., Golikov P. P., Polumiskov V. Yu., Matveev S. B.; zayavitel patentoobladatel Moskovskiy gorodskoy nauchno-issledovatelskiy institut skoroy pomoshchi im. N. V. Sklifosovskogo. – № 2002105650/15 RU; zayavl. 05.03.2002; opubl. 27.03.2004, Byul. № 5. [Russian].
7. Kamandulis S, Skurvydas A, Snieckus A, Masiulis N, Aagaard P, Dargeviciute G, Brazaitis M. Monitoring markers of muscle damage during a 3 week periodized drop-jump exercise programme. *J Sports Sci.* 2011; 29 (4): 345-353.

УДК 61:577.1 : 31.27.51-796.331.441

ОБОСНОВАННАЯ КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕНИЯ ЛИПИДОВ КАК ФАКТОР ПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕНАПРЯЖЕНИЯ СПОРТСМЕНОВ

Гунина Л. М., Носач Е. В., Азаров О. В., Рябина С. А., Коцеруба Л. И.

Резюме. Окислительный стресс, присущий спорту высших достижений, является одним из важнейших факторов дальнейших многочисленных нарушений, начиная с субклеточного уровня организации до уровня целостного организма. Поэтому его тщательная оценка и обоснованная коррекция должны быть необходимой составляющей медико-биологического контроля спортсменов и обоснованной с высокой степенью индивидуализации фармакологического сопровождения тренировочного процесса спортсменов на всех этапах годичного макроцикла подготовки. В представленном исследовании оценены оба звена прооксидантно-антиоксидантного баланса с определением показателей окислительного гомеостаза и активности антиоксидантных ферментов в сыворотке крови и эритроцитах у 89 спортсменов на этапе непосредственной подготовки к соревнованиям. Показано, что представители циклических видов спорта (гребля на байдарках и каноэ и беговые дисциплины легкой атлетике) имеют более высокие значения содержания промежуточного продукта пере окиснения липидов – малонового диальдегида, и более низкие активности антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы и каталазы эритроцитов по сравнению с данными у представителей силовых видов спорта. Отмечается связь разницы данных параметров окислительного стресса с механизмом преимущественного энергообеспечения мышечной деятельности в различных видах спорта. Определение многочисленных показателей окислительного стресса для наглядности должно переводиться в форму индексов или коэффициентов, на основе динамики которых в течение годичного макроцикла подготовки будет формироваться вывод о необходимости фармакологической коррекции окислительного стресса.

Ключевые слова: спорт высших достижений, механизм энергообеспечения, окислительный стресс, фармакологическое обеспечение.

UDC 61:577.1:31.27.51-796.331.441

Reasonable Correction of Substantiating Lipid Peroxidation Condition as a Factor of Athletes' Overvoltage Prevention

Gunina L. M., Nosach O. V., Holovashchenko R. V., Ryabina S. A., Kotseruba L. I.

Abstract. Oxidative stress (OS) is common for intensive physical trainings of sportsman. It is also a well-known pathophysiological factor of fatigue formation and overstrains in athletes, which can create prerequisites for deterioration of athletes' health and quality of life. Sometimes it can even cause their exclusion from the training process. Currently, an assessment of the intensity of lipid peroxidation (LPO) processes and the activity of the body antioxidant system (AOS), as the opposite aspects of OS, is widely used in the practice of the laboratory control for work capacity stimulation and the development of fatigue and overstrain in athletes. Intensive physical trainings tend to enhance LPO processes and contribute to accumulation of intermediate and end products of these processes in blood that limit physical work capacity.

Laboratory diagnostics of LPO/AOS system condition represents a complex multifaceted procedure. Therefore unified criteria for disorder of the content and activity of the system components are practically unavailable in this case. They depend on the laboratory equipment and the methodology. While the determination of LPO products is quite frequently used in the practice of the laboratory control, the condition of AOS is evaluated less often due to methodological difficulties, which further complicates the validated assessment of OS expressiveness and prescription of antioxidant preparations. However, until now antioxidants have been used schematically in sport in general and in elite sport in particular, depending on the stage/period of annual preparation macrocycle and sports' peculiarities. First of all, it refers to cyclic sports events, in which the activity of free radical oxidation processes is maximal. In this case it is recommended to use natural and synthetic antioxidants at every stage of preparation, which is far from being always sound from the athletes' individual responses towards their trainings and specifics of the energy supply mechanisms in different sports events.

Nowadays one of the standardized criteria for correlation of the LPO and antioxidant defense processes in athletes is the definition of the so-called, prooxidant-antioxidant coefficient (C_{pa}), suggested by the authors. It is calculated by ratio of malondialdehyde (MDA), one of the end products of LPO, and reduced glutathione (GSH), one of the major natural antioxidant, contents in erythrocyte cellular membranes.

C_{pa} value above 2.0-2.5 c.u. indicates the activation of LPO processes during the development of fatigue and overstrain due to damage of biological membrane lipid layer, and justifies the necessity of using antioxidant

preparations as one of the constituents of the scheme of training activity pharmacological support. In the course of studies 89 top level male athletes (Masters of sport of Ukraine, International class masters) have been examined at the stage of direct preparation for the competitions. In particular 65 representatives of cyclic sports events including 38 middle distance runners and 27 kayakers and canoeists, and 24 athletes of strength sports events (weightlifters). Changes of antioxidant enzyme activity were differently-directed in the examined groups of athletes: as compared to the index of the control group of healthy non-athletes, the activity of superoxide dismutase in the group of kayakers and canoeists, that of middle distance runners and that of weightlifters was significantly reduced by 20.3 %, 29.5 % and 16,3 %, respectively.

At the same time, the activity of erythrocyte cataloes in the group of rowers was increased by 34.1 %, 21.3 % and 8.7 % as compared to data of the control group, the group of runners and the group of weightlifters, respectively. The above results, however, do not prevent a moderate decrease of the importance of “AOS factor” as an integral index of the body antioxidant defense state. In accordance to these results, both groups of athletes of cyclic sports events needed to use antioxidant medications, unlike the representatives of strength sports events with preferentially anaerobic glycolytic mechanism of energy supply (weightlifters).

Therefore, the authors assume that schematic, based on the results of individual usage of antioxidants as a part of sports training pharmacological support, may have an expected positive impact on work capacity and also exert a negative influence upon several processes (erythropoiesis, angiogenesis, respiratory chain activity) and functional systems of regulation (kallikrein-kinin, renin-angiotensin, energy formation) that depend on prooxidant-antioxidant balance in the body of athletes.

Keywords: elite sport, energy supply mechanism, oxidative stress, pharmacological support.

Стаття надійшла 10.07.2017 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування