

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
BUCOVYNA STATE MEDICAL UNIVERSITY

KLINICHNA TA

CLINICAL & EXPERIMENTAL

EKSPERIMENTAL'NA

PATHOLOGY

PATOLOGIYA

Т. XIII, №3 (49), 2014

**Щоквартальний український
науково-медичний журнал.
Заснований у квітні 2002 року**

**Свідоцтво про державну реєстрацію
Серія КВ №6032 від 05.04.2002 р.**

Засновник і видавець: Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Головний редактор
Т. М. Бойчук

Перший заступник головного редактора
В. Ф. Мислицький

Відповідальні секретарі:
С. Є. Дейнека
О. С Хухліна

Секретар
Г. М. Лапа

Наукові редактори випуску:
д. мед. н., проф. В. М. Коновчук
д. мед. н., проф. І. Ю. Полянський
д. біол. н., проф. С. С. Костишин

Редакційна колегія:
Власик Л. І.
Денисенко О. І.
Іващук О. І.
Ілашук Т. О.
Колоскова О. К.
Коновчук В. М.
Костишин С. С.
Марченко М. М.
Мецишен І. Ф.
Полянський І. Ю.
Руденко С. С.
Сидорчук І. Й.
Сорокман Т. В.

Адреса редакції: 58002, Чернівці, пл. Театральна, 2, видавничий відділ БДМУ.

Тел./факс: (0372) 553754. **Е-mail:** vfmyslickij@rambler.ru

Повнотекстова версія журналу представлена на сайті <http://www.bsmu.edu.ua/KEP>

Електронні копії опублікованих статей передаються до **Національної бібліотеки ім. В.В.Вернадського** для вільного доступу в режимі on-line.

Реферати статей публікуються в "**Українському реферативному журналі**", серія "Медицина"

Редакційна рада:

проф. А. В. Абрамов (Запоріжжя, Україна); акад. РАН, проф. І. Г. Акмаєв (Москва, Російська Федерація); проф. Е. М. Алієва (Баку, Азербайджан); проф. А. І. Березнякова (Харків, Україна); проф. В. В. Братусь (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Г. В. Донченко (Київ, Україна); проф. Т. М. Досаєв (Алмати, Республіка Казахстан); чл.-кор. НАН України, проф. В. М. Єльський (Донецьк, Україна); проф. Н. К. Казимірко (Луганськ, Україна); проф. І. М. Катеренюк (Кишинів, Республіка Молдова); проф. Л. Я. Ковальчук (Тернопіль, Україна); проф. Ю. М. Колесник (Запоріжжя, Україна); проф. М. В. Кришталь (Київ, Україна); проф. А. В. Кубишкін (Сімферополь); чл.-кор. АМН України, проф. В. А. Міхньов (Київ, Україна); акад. НАН України, проф. О. О. Мойбенко (Київ, Україна); акад. АМН, чл.-кор. НАН України, О. Г. Резніков (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. В. Ф. Сагач (Київ, Україна); чл.-кор. НАН України, проф. Р. С. Стойка (Львів, Україна); проф. В. В. Чоп'як (Львів, Україна); проф. В. О. Шидловський (Тернопіль, Україна); проф. Шумаков В. О. (Київ, Україна).

Згідно постанови Президії ВАК України (№1-05/4 від 14.10.2009 р.) журнал "Клінічна та експериментальна патологія" віднесено до таких, де можуть публікуватися основні результати докторських та кандидатських дисертацій із медицини та біології

Рекомендовано Вченою радою Буковинського державного медичного університету (протокол № 1 від 28.08.2014 р.)

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами

Комп'ютерний набір і верстка -
М.П. Мотрук
Наукове редагування - редакції

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування.

Редагування англійського тексту - Г. М. Лапи

Передрук можливий за письмової згоди редколегії.

Коректор - О. Р. Сенчик

ISSN 1727-4338

© "Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та експерим. патол.), 2014

© **Clinical and experimental pathology (Clin. and experim. pathol), 2014**
Founded in 2002
Publishing four issues a year

© "Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим. патол.), 2014



НАМ - 70

Початок весни 1944 року. Котяться на захід жахливі хвилі другої світової війни. Місто Чернівці було звільнене 29-го березня, але область ще залишалася окупованою, і тільки 25-го вересня буде повідомлення про повне звільнення Буковини від німецько-фашистських і румунських загарбників.

На цей буремний час припадає становлення нашого навчального закладу, який став спадкоємцем 2-го Київського медичного інституту.

Наказом № 1 від 21 жовтня 1944 року була поновлена діяльність 2-го Київського медичного інституту в складі лікувального факультету в м. Чернівці та здійснений набір студентів на перший курс у кількості 300 осіб.

Перший набір складала, переважно, фронтовики, які через поранення, каліцтво не могли брати участь у бойових діях. Одним із цих студентів став майбутній ректор - Юхимець Олексій Дем'янович, який у 1945 році був зарахований на II курс, як фельдшер зі значним досвідом практичної роботи, а в 1948 році - закінчив навчання (тоді був п'ятирічний термін) і рішенням вченої ради рекомендований на наукову роботу.

У фронтових шинелях прийшли перші викладачі - лікар евакогоспіталю Борис Володимирович Андреев, перший завідувач кафедри нормальної фізіології (1944-1945); Дмитро Карпович Гречишкін (з 1946 року - асистент, згодом - доцент, а з 1955 по 1958 рр. - виконувач обов'язків завідувача кафедри загальної хірургії); у 1946 році прийшов на посаду асистента, а в подальшому - доцента курсу військово-польової терапії, бувший головний терапевт 4-го Українського фронту, а в 1945 р. - головний терапевт Прикарпатського військового округу, полковник медичної служби Олександр Олександрович Колачов; у цьому ж році організує кафедру патологічної анатомії і базові прозектури нашого інституту головний патологоанатом 4-го Українського фронту, а згодом - Прикарпатського військового округу, майор медичної служби Наум

Мойсейович Шінкерман.

Долучилися до організації нового медичного інституту досвідчені викладачі медінститутів: Харкова - Я.П. Складов, Є.Р. Цитрицький, Ф.А. Баштан, С.П. Закривидорога; Києва - М.К. Венцовський, В.О. Ельберг, Ф.М. Гуляницький, С.М. Савенко, Н.Б. Щупак; Ленінграда - М.Ю. Рапопорт, І.Ф. Федоров, Д.С. Четвертак; Ростова - З.Н. Гржебін, Л.Б. Теодор та інші.

Більшість із них ставали першими завідувачами кафедр, а в подальшому фундаторами наукових шкіл.

Мужні, доблесні чоловіки, що пройшли дорогою жорстокої, немилосердної війни, хотіли сподіватися, що настала ера милосердя, люди позбулися ненависті і запанувала повага і любов до ближнього свого.

Вступало у свої права повоєнне, хоч і бідне, але спокійне людське життя.

Найактивнішу участь у його розбудові брали і вихованці нашого інституту. З юнацьким, молодечим запалом їхали вони за всесоюзним розподілом на Камчатку і Магадан, Сибір і Казахстан, на Ангари і Єнісей "За туманом і за запахом тайги", як співалося тоді в бардівських піснях. І всюди, куди б не закидала їх Доля, наші випускники проявляли себе ерудованими, культурними, порядними людьми, висококваліфікованими спеціалістами, які творили добру славу своїй Alma mater як на Батьківщині, так і за кордоном.

Міцніла матеріальна база закладу, що дозволяло збільшувати набір студентів, створювати нові факультети, формувати наукові школи.

У 1997 році Постановою Кабінету Міністрів на базі Чернівецького державного медичного інституту була створена Буковинська державна медична академія, яка у 2007 році трансформована в Буковинський державний медичний університет.

У кінці вісімдесятих - на початку дев'яностих років ХХ століття спрацював закон переходу кількості в якість: наші випускники стають

завідувачами кафедр, директорами медичних науково-дослідних установ, навчальних закладів, керівниками великих клінічних лікарень як в Україні, так і у світі.

У сьогоднішній день університет увійшов як потужний навчальний заклад нового, сучасного типу, який на 7-ми факультетах готує фахівців із 17-ти спеціальностей як для України, так і для закордонних держав.

Десятки тисяч спеціалістів, яких неможливо

зібрати разом навіть в уяві, працюють в Україні, країнах Європи, Сполучених Штатах Америки, Ізраїлі тощо. І всюди вони творять ті цеглини слави, з яких і далі вибудовується прекрасний, світлий храм медичної науки, ім'я якому - *Буковинський державний медичний університет*.

Упевнений, що прийдешні покоління його вихованців продовжать цю почесну, благородну справу.

Головний редактор, ректор БДМУ
професор Т.М. Бойчук

UDC 616-008.9:616.441]-092-08

*N.O. Abramova,**N.V. Pashkovska*Bukovinian State Medical University,
ChernivtsiEFFECT OF PRO197LEU
POLYMORPHISM OF THE GENE GPX 1
ON FUNCTIONAL STATE OF
ENDOTHELIUM INDICES OF PATIENTS
WITH METABOLIC SYNDROME**Key words:** *Pro197Leu polymorphism of GPX 1 gene, the functional state of the endothelium, vascular endothelial growth factor, endotheliocytes, metabolic syndrome.***Abstract.** *Pro197Leu polymorphism of the gene GPX 1 has been studied in 102 patients with MS and 97 healthy individuals. Disorders of genotype frequencies distribution comparing with the control group at the expense of the reduction of Pro/Pro genotype frequency have been found in the main group ($p < 0,05$). Assessment of the relative risk was carried by odds ratio (OR) magnitude. The OR calculation showed the growth of risk of GPX 1 activity disorder in patients with Pro/Leu and Leu/Leu variants of polymorphism comparing with homozygous for the Pro-allele at 4,7 and 6,9 times respectively ($p < 0,05$). Individuals with Leu/Leu genotype had significantly higher level of VEGF and endothelial desquamation intensity as compared with the persons with Pro/Pro genotype ($p < 0,05$). Consequently, Pro-allele has protective properties, it means that presence of these allele in genotype reduces risk of glutathione peroxidase activity decreasing. In Leu-allele carriers, activity of GPX 1 decreases, free radicals accumulate, that cause lipid peroxidation and activation of transcription factors, followed by increasing expression of cytokines, which are also directly affect the endothelium.***Introduction**

Cytoplasmic glutathione peroxidase (GPX 1) is one of the selenoenzymes important for the organism functioning, present in all tissues of the human body, which takes part in detoxication of hydrogen peroxide and products of lipid peroxidation, as catalyzes the interaction of reduced glutathione with these substances [4, 5, 9, 10]. It is known that numerous pathologic processes in the organism develop in consequence of disorders in the mechanisms of antioxidant protection. Specially, in patients with insulin resistance accompanied by hyperglycemia and increased production of cytokines there arises oxidative stress. The accumulation of free radicals activates factors of transcription such as nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-kb), which initiate the process of proinflammatory cytokines release [8]. The growth of free radicals results in lipid peroxidation of cellular membranes, causes atherosclerosis and endothelial dysfunction [11].

We studied single nucleotide polymorphism of the gene GPX 1 for going into the question of the dependence of these processes upon the disorders of redox homeostasis. The human gene GPX 1 is localized in 3p21 chromosome and consists of two exons. Several single nucleotide polymorphism variants of this gene are known, but the Pro197Leu poly-

morphism has been under our study, at which in the position 593 the amino acid cytosine (C) is replaced by thymine (T) (C593T), resulting in substitution of the amino acid proline for leucine in the 197 codon. This mutation refers to missense - functional polymorphisms. Pro-allele is "wild", while Leu- is a "mutant" allele. The presence of Leu-allele causes depression of GPX 1 sensibility to stimulating factors [6].

However, the dependence of functional state of endothelium parameters on Pro197Leu polymorphism of the GPX 1 gene against a background of metabolic syndrome (MS) remains unstudied.

The aim of the study. To investigate the dependence of functional state of endothelium parameters on Pro197Leu polymorphism of the GPX 1 gene against a background of metabolic syndrome.

Material and methods

Pro197Leu polymorphism of the gene GPX 1 have been studied in 102 patients with MS and 97 healthy individuals by isolation of genomic DNA from peripheral blood leukocytes, and then amplification of the polymorphic area in the state of polymerase chain reaction (PCR) was performed on the programmed PCR thermal cyclers "Amplify-4L" ("Biosom", Росія) at individual temperature response. Reagents "ДНК-сорб-В" variant 100 (ФГУН ЦНИИЭ, Росія) were used for DNA isolation from

lymphocytes according to instructions. PCR samples were prepared by means of the set "АмплиСенс-200-1" (ФГУН ЦНИИЭ, Росія). Products of PCR were separated using electrophoresis in 3% agarose gel in the presence of tetraborate buffer, concentrated with ethidium bromide. Fragments were visualized by transilyuminator in the presence of a marker of molecular mass 100-1000 bp ("FermentasR", USA).

Pearson's criterion (χ^2) was used to estimate the correspondence of the genotype frequencies under study to theoretically expected distribution at Hardy-Weinberg's equation. Odds ratio (OR) with determination of 95% confidence interval (CI) was calculated with the aim to establish the association of polymorphic variant of the gene with a pathological phenotype.

The diagnosis of MS was established according to criteria of the International Diabetes Federation (IDF) [2].

Endothelial function indices were investigated in 102 patients, 20 healthy individuals made control group. The vascular endothelial growth factor (VEGF) level was established by immunoassay method using a set of firm "Vector-Best". The number of circulating desquamated endothelial cells was calculated by Hladovec J. method in Petrishchev N.N. et al. modification [3].

Statistical analysis of the obtained data was

carried out using the Student's t-test and Pearson's rank correlation coefficient by means of the software package Statistica 6.0 for Windows. The difference was considered reliable at $p < 0,05$.

Results and discussion

When assessing the distribution of genotype frequencies of the gene GPX 1, it has been found that in the group of patients with MS there takes place a significant reduction of the frequency of Pro/Pro genotype as compared with the control group ($\chi^2 = 7,0$, $p < 0,05$), while a reliable difference between the frequencies of Pro/Leu and Leu/Leu genotypes in the main and control groups ($\chi^2 = 1,9$, $p > 0,05$ and $\chi^2 = 2,6$, $p > 0,05$) has not been found out.

It has been revealed that Pro/Leu and Leu/Leu variants of polymorphism are associated with increased risk of violation of redox system in patients with MS as compared with a group of healthy subjects (table 1). Assessment of the relative risk was carried by odds ratio (OR) magnitude. The OR calculation showed that in patients with Pro/Leu polymorphism the risk of disturbance of GPX 1 activity increases 5,2 times ($p < 0,05$, OR = 1,65, CI = 0,95% 0,94 - 2,90), and in patients with Leu/Leu genotype the risk of such pathology is 6,0 times higher than in persons with Pro/Pro genotype ($P < 0,05$, OR = 1,92, CI 0,95% = 0,93 - 3,97).

So, the risk of GPX 1 activity reduction in a dose-

Table 1

The distribution of genotype frequencies depending on Pro197Leu polymorphism of GPX 1 gene in patients with metabolic syndrome and the control group

Genotypes	Cases	Controls	χ^2	p	OR	0,95% CI
	102	97				
Genotype frequency Pro/Pro	0,176	0,402	12,91	0,002	0,32	0,17-0,61
Genotype frequency Pro/Leu	0,578	0,454			1,65	0,94-2,90
Genotype frequency Leu/Leu	0,245	0,144			1,92	0,93-3,97

Note: χ^2 - Pearson criterion, OR - odds ratio, CI - confidence interval.

dependent way is associated with the presence of "mutant" Leu-allele, while homozygous for the "wild" Pro-allele had significantly lower risk of this disturbance development. Pro allele has protective properties concerning the development of redox system violation.

When studying the dependence of functional state of the endothelium on Pro197Leu polymorphism of GPX 1 gene, a significantly higher level of VEGF in homozygous group for mutant Leu-allele and hetero-

zygous group for this allele in comparison with homozygous ones for wild allele has been received, 45,3% and 62,8% higher respectively ($p < 0,05$) (table 2). A credible growth of VEGF in patients with Pro/Pro, Pro/Leu and Leu/Leu genotypes in relation to the group of healthy individuals was found 1,9, 2,8 and 3,2 times higher ($p < 0,05$).

VEGF is a cytokine, expression of which increases during hypoxia, hyperglycemia, it is activated in response to proinflammatory cytokines hyper-

Table 2

Peculiarities of functional state of endothelium indicators in patients with metabolic syndrome according to Pro197Leu polymorphism of the GPX 1 gene

Index	Genotypes <i>GPX 1</i> , n=102			Control group, n=20
	<i>Pro/Pro</i> n=18	<i>Pro/Leu</i> n=59	<i>Leu/Leu</i> n=25	
VEGF, pg / ml	146,3±16,83 */**/**	212,6±24,38 *	238,2±24,73 *	76,6±12,70
Endotheliocytes (10 ⁴ /l)	10,22±1,238 */**/**	13,8±2,214 *	18,25±2,964 *	2,99±0,423

Notes: 1. n - number of observations; 2. * - the probability of changes in relation to control; 3. ** - the probability of changes in relation to the group with *Pro/Leu*-genotype; 4. *** - chance changes in relation to group with *Leu/Leu* genotype

reduction [7].

In our investigation VEGF expression increases, probably due to transcription factors activation as a cause of free radicals accumulation against a background of reduced GPX 1 activity. Free radicals start the process of proinflammatory cytokines release by activation of transcription factors such as NF-kb [8].

The number of circulating desquamated endothelial cells was established to be 7,9% higher in the group with *Leu/Leu* genotype as compared with the group with *Pro/Pro* genotype ($p < 0,05$) and respectively 3,4, 4,6 and 6,1 times higher in the groups with *Pro/Pro*, *Pro/Leu* and *Leu/Leu* genotypes in comparison with the control group ($p < 0,05$). Small desquamation of endothelial cells also took place in the control group, which reflected the physiological process of intimal clearance from dead cells [1].

The reason for the increased endothelium desquamation intensity is probably due to lipid peroxidation activation and increased cytokines expression, caused by accumulation of free radicals, which is more pronounced in homozygous for the "mutant" *Leu*-allele [4, 6, 8].

Thus, our data coincide with the results of other researchers. Bastaki M. et al. have discovered that GPX 1 activity 6 times slows down in homozygous patients for the *Leu*-allele [4]. Association of endothelial dysfunction with Pro197Leu polymorphism of GPX 1 gene is reflected in the Zelkova T.V. et al. study. They found out that the homozygous for mutant *Leu*-allele more often suffered from coronary artery disease and myocardial infarction at the age of until 50 years old [12].

Conclusion

1. In patients with metabolic syndrome the risk of reduction of glutathione peroxidase 1 activity is associated in a dose-dependent manner with the presence of "mutant" *Leu*-allele, while homozygous for the "wild" *Pro*-allele had a significantly lower risk of this disorder.

2. The presence of *Leu*-allele in genotype of patients with metabolic syndrome is associated with functional state of the endothelium violation which is probably due to the decreased GPX 1 activity.

Prospects for further research

The survey results indicate the necessity of effective measures for endothelial dysfunction correction development in patients with metabolic syndrome.

Literature. 1. Андреева Н. В. Особенности патогенеза микроангиопатий у больных сахарным диабетом 2 типа разного возраста / Н. В. Андреева // Русский медицинский журнал. - 2006. - Т. 14. № 6. - С. 470 - 471. 2. Метод установления наличия метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением / Т.Н. Эриванцева, С.П. Олимпиева, И.Е. Чазова [и др.] // Терапевт. арх. - 2006. - № 4. - С. 9 - 15. 3. Петрищев Н.Н. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток крови / Н.Н. Петрищев, О.А. Беркович, Т.Д. Власов [и др.] // Клиническая и лабораторная диагностика. - 2001. - № 1. - С. 50 - 52. 4. Brosnan M.J. One step beyond glutathione peroxidase and endothelial dysfunction / M. Julia Brosnan // Hypertension. - 2008. - № 51. - P. 825 - 826. 5. Crawford A. Glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase genotypes and activities and the progression of chronic kidney disease / A. Crawford, R. Fassett, G. Robert [et al.]. - Nephrology, Dialysis, Transplantation. - 2011. - Vol. 26, № 9. - P. 2806 - 2813. 6. De Oliveira Hiragi C. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferases M1 and T1 gene polymorphisms in three Brazilian population groups / C. de Oliveira Hiragi, A. L. Miranda-Vilela, D. M S. Rocha // Genet Mol Biol. - 2011. - Vol. 34, № 1. - P. 11-18. 7. Evidence for a relationship between VEGF and BMI independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men / M. Loebig, J. Klement, A. Schmöller [et al.] // PLoS One. - 2010. - № 5 (9). - Режим доступа до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20830305>. 8. Fabre E. E. Gene polymorphisms of oxidative stress enzymes: prediction of elderly renutrition / E. E. Fabre, Agathe Raynaud-Simon, Jean-Louis Golmard [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. - 2008. - Vol. 87, № 5. - P. 1504 - 1512. 9. Hu Y. Allelic Loss of the Gene for the GPX1 Selenium-Containing Protein Is a Common Event in Cancer / Y. Hu, R.V. Benya, R.E. Carroll // J. Nutr. - 2005. - Vol. 135, № 12. - P. 3021 - 3024. 10. Miranda-Vilela Ana L. Gene polymorphisms against DNA damage induced by hydrogen peroxide in leukocytes of healthy humans through comet assay: a quasi-experimental study / Ana L. Miranda-Vilela, P. CZ. Alves, A. K. Akimoto // Environmental Health. - 2010. - Vol. 9, № 21. - Режим доступа до журн.: <http://www.ehjournal.net/content/9/1/21>. 11. Nemoto M. Genetic association of glutathione peroxidase 1 gene with coronary artery calcification in type 2 diabetes: a case control study with multi-slice computed tomography / M. Nemoto, R.

Nishimura I, T. Sasaki [et al.] // Cardiovascular Diabetology. - 2007. - Vol. 6, № 23. - Режим доступу до журн.: <http://www.cardiab.com/content/6/1/23>). 12. Zeikova T.V. The glutathione peroxidase 1 (GPX1) single nucleotide polymorphism Pro197Leu: association with the span and coronary artery disease / Mol. Biol. (Msk.). - 2012. - Vol. 46, № 3. - P.481 - 486.

ВЛИЯНИЕ PRO197LEU ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА GPX 1 НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Н.О. Абрамова, Н.В. Пащковская

Резюме. Нами исследовано Pro197Leu полиморфизм гена GPX 1 у 102 пациентов с метаболическим синдромом и 97 практически здоровых лиц. В основной группе выявлены нарушения распределения частот генотипов по сравнению с группой контроля за счет снижения частоты Pro/Pro генотипа ($p < 0,05$). При анализе полученных данных мы обнаружили увеличение риска нарушения активности GPX 1 у лиц с Pro/Leu и Leu/Leu вариантами полиморфизма по сравнению с гомозиготами по "дикому" аллелю в 4,7 и 6,9 раза соответственно ($p < 0,05$). У пациентов с Leu/Leu генотипом достоверно возрастала экспрессия сосудистого эндотелиального фактора роста и интенсивность десквамации эндотелиоцитов по сравнению с гомозиготами по "дикому" Pro-аллелю.

Итак, Pro-аллель обладает протекторными свойствами, препятствуя снижению активности глутатионпероксидазы. У носителей Leu-аллеля, на фоне снижения активности GPX 1, происходит накопление свободных радикалов, являющихся причиной перекисного окисления липидов и активации факторов транскрипции с последующим ростом экспрессии цитокинов, которые также непосредственно поражают эндотелий.

Ключевые слова: Pro197Leu полиморфизм гена GPX 1, функциональное состояние эндотелия, сосудистый эндотелиальный фактор роста, эндотелиоциты, метаболический синдром.

ВПЛИВ PRO197LEU ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА GPX 1 НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЕНДОТЕЛІЮ У ХВОРИХ ІЗ МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Н.О. Абрамова, Н.В. Пащковська

Резюме. Нами досліджено Pro197Leu поліморфізм гену GPX 1 у 102 хворих із метаболічним синдромом та 97 практично здорових осіб. В основній групі виявлено порушення розподілу частот генотипів порівняно із групою контролю за рахунок зниження частоти Pro/Pro генотипу ($p < 0,05$). При аналізі отриманих даних ми виявили зростання ризику порушення активності GPX 1 у осіб із Pro/Leu та Leu/Leu варіантами поліморфізму порівняно із гомозиготами за "диким" алелем у 4,7 та 6,9 рази ($p < 0,05$). У осіб із Leu/Leu генотипом вірогідно зростала експресія судинного ендотеліального фактору росту та інтенсивність десквамації ендотеліоцитів порівняно із гомозиготами за "диким" Pro-алелем.

Отже, Pro-алель володіє протекторними властивостями щодо зниження активності глутатионпероксидази. У носіїв Leu-алелю, на тлі зниження активності GPX 1, відбувається накоплення вільних радикалів, що є причиною перекисного окиснення ліпідів та активації факторів транскрипції із наступним зростанням експресії цитокінів, які також безпосередньо вражають ендотелій.

Ключові слова: Pro197Leu поліморфізм гена GPX 1, функціональний стан ендотелію, судинний ендотеліальний фактор росту, ендотеліоцити, метаболічний синдром.

Буковинський державний медичний університет

(м. Чернівці).

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №3 (49). - P.5-8.

Надійшла до редакції 10.09.2014

Рецензент – доц. І.В. Ластівка

© N.O. Abramova, N.V. Pashkovska, 2014

УДК 616.3:579.835.12+616.33 - 008.821.1

А.А. Авраменко*,

Р.Н. Короленко**

Николаевский Национальный университет им. В.А. Сухомлинского, Центр прогрессивной медицины и реабилитации "Rea+Med", г. Николаев*, 4-я городская больница, отделение функциональной диагностики, г. Николаев**

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ СИМПТОМА "ЧУВСТВО КИСЛОТЫ В ПОЛОСТИ РТА" У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ХЕЛИКОБАКТЕРИОЗОМ

Ключевые слова: хеликобактерная инфекция, симптом "чувство кислоты в полости рта", межорганный компенсация нарушения процесса пищеварения в желудке.

Резюме. Был изучен механизм формирования симптома "чувство кислоты в полости рта" у больных хроническим хеликобактериозом путём комплексного обследования 32-х больных хроническим хеликобактериозом до и после проведения антихеликобактерной терапии. Было выяснено, что в 100% случаев данный симптом исчезал у пациентов после проведения лечения при достоверном ($p < 0,05$) повышении уровня кислотности желудочного сока.

Введение

Одним из симптомов, который периодически отмечается при опросе больных хроническим хеликобактериозом, является симптом "чувство кислоты в полости рта", который, как и симптом "изжога" и больные, и практические врачи связывают с повышенной кислотностью желудочного сока. Однако проведенные нами раннее исследования показали, что симптом "изжога" может формироваться при любом уровне кислотности желудочного сока [5, 6]. В доступной нам литературе отсутствуют данные о проведении исследований механизма формирования симптома "чувство кислоты в полости рта", что и стало поводом для проведения нашей работы.

Цель исследования

Изучить механизм формирования симптома "чувство кислоты в полости рта" у больных хроническим хеликобактериозом.

Материалы и методы

Было комплексно обследовано до и после лечения 32 больных хроническим хеликобактериозом, у которых при первичном опросе был выявлен симптом "чувство кислоты в полости рта". Возраст пациентов колебался от 27-ми до 61-го года (средний возраст составил $41,6 \pm 2,17$ года.); лиц мужского пола было 19 (59,4%), женского - 13 (40,6%). Длительность заболевания хроническим неатрофическим гастритом колебалась от 4-х до 35-ти лет (средняя длительность заболевания составила $23,7 \pm 1,41$ года).

Комплексное обследование больных проводилось согласно 271 приказу МЗ Украины в

нашей модификации [12, 13] и включало: пошаговую внутрижелудочную рН-метрию по методике Чернобрового В.Н. [3] с применением условных единиц (УЕ) (1 подуровень - 1 единица, всего - 25 УЕ)[5], эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) по общепринятой методике [8], двойное тестирование на НР-инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков) и гистологическое исследование состояния самой слизистой желудка, согласно последней классификации [8, 11]. Биопсийный материал для проведения тестирования на НР-инфекцию и гистологических исследований брался из 4-х топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и по малой кривизне [13]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводилось по общепринятой методике [7].

Последовательность обследования: после опроса больных сначала проводилась рН-метрия, а после - ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на НР и гистологических исследований слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки. Исследование проводилось утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи. УЗИ органов брюшной полости проводилось на следующий день.

Лечение хронического хеликобактериоза проводилось по разработанной нами новой методике в виде последовательной 2-х, а при наличии внутриклеточных "депо" - 3-х этапной терапии [9].

Полученные данные были обработаны статистически с помощью t-критерия Стьюдента с вычислением средних величин (M) и оценкой вероятности отклонений (m). Изменения

считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистические расчёты выполнялись с помощью электронных таблиц Excel для Microsoft Office.

Обсуждение результатов исследований

При первичном опросе больных было выяснено, что симптом "чувство кислоты в полости рта" до еды возникал у 5-ти (15,6%), до и после

еды - у 3-х (9,4%), после еды - у 24-х (75%) пациентов. Кроме того, 22 (68,8%) пациента предъявляли жалобы на тупые периодические боли в эпигастральной области и в правом подреберье. После проведения антихеликобактерной терапии и симптом "чувство кислоты в полости рта", и боль исчезли в 100% случаев. Данные, полученные при проведении рН-метрии, отражены в табл. 1.

Таблица 1

Показатели кислотности желудочного сока у больных хроническим хеликобактериозом до и после проведения антихеликобактерной терапии

Уровень кислотности	Данные по уровню кислотности (n = 32)			
	До лечения		После лечения	
	кол-во	%	кол-во	%
Гиперацидность выраженная	-	-	12	37,5
Гиперацидность умеренная	-	-	15	46,9
Нормаацидность	-	-	5	15,6
Гипоацидность умеренная	7	21,9	-	-
Гипоацидность выраженная	25	78,1	-	-
Анацидность	-	-	-	-

Примечание: n – количество исследований

Средний уровень кислотности до лечения составлял $6,45 \pm 0,54$ УЕ, что соответствовало уровню гипоацидности умеренной минимальной, и был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем после лечения, когда средний уровень кислотности составил $17,45 \pm 0,54$ УЕ, что соответствовало гиперацидности умеренной селективной.

При анализе данных, полученных при проведении ЭГДС, было выяснено, что у всех пациентов в 100% случаев отсутствовал активный язвенный процесс как на слизистой желудка, так и на слизистой двенадцатиперстной кишки. В 5-ти (15,6%) случаев у пациентов имелись проявления перенесенных в прошлом язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в виде рубцовой деформации разной степени выраженности. У 3-х (9,4%) пациентов в полости желудка определялось наличие желчи.

При анализе данных гистологических исследований слизистой желудка во всех отделах в 100% случаев был подтверждён хронический воспалительный процесс как в активной, так и в неактивной форме при разной степени тяжести.

Данные, полученные при тестировании слизистой желудка на наличие НР-инфекции, отражены в табл. 2.

При первичном тестировании у 7-ми (21,9%) пациентов было выявлено внутриклеточное "депо" НР-инфекции по большой кривизне, а у 4-х (12,5%) пациентов - по малой кривизне тела желудка. После курса лечения в 100% случаев активные и неактивные формы, а также внутриклеточные "депо" НР-инфекции выявлены не были.

Данные УЗИ органов брюшной полости отражены в табл. 3.

При анализе полученных результатов можно отметить достоверно ($p < 0,05$) большие средние размеры головки и тела поджелудочной железы до лечения, чем после лечения. У 10-ти (31,2%) пациентов при первичном обследовании была зафиксирована гипотония желчного пузыря по гипокинетическому типу.

Анализ полученных данных можно проводить только с позиции знаний особенностей жизнедеятельности НР-инфекции. При ретроградном заселении слизистой тела желудка в 3-ей стадии развития хронического неатрофического гастрита вся масса НР-инфекции скапливается на слизистой тела желудка, где за счёт уреазной активности и выработки аммиака быстро нейтрализует выработанную париетальными клетками

Таблиця 2

Уровень обсеменения хеликобактерной инфекцией слизистой желудка у больных хроническим хеликобактериозом до и после лечения

Топографические зоны желудка	Данные по степени обсеменения разными формами НР-инфекции (n = 32)			
	До лечения		После лечения	
	Активные формы M ± m / (+)	Неактивные формы M ± m / (+)	Активные формы M ± m / (+)	Неактивные формы M ± m / (+)
Антральный отдел желудка	а) 0±0,0 б) 0±0,0	а) 0 ± 0,0 б) 0 ± 0,0	а) 0 ± 0,0 б) 0 ± 0,0	а) 0 ± 0,0 б) 0 ± 0,0
Тело желудка	а) 2,73±0,33 б) 2,89±0,33	а) 0,91±0,33 б) 0 ± 0,0	а) 0 ± 0,0 б) 0 ± 0,0	а) 0 ± 0,0 б) 0 ± 0,0

Примечание: n – количество исследований, а) большая кривизна, б) малая кривизна

Таблиця 3

Размеры отделов поджелудочной железы у больных хроническим хеликобактериозом, выявленные до и после курса лечения (n=32)

Название отделов поджелудочной железы	Размеры отделов поджелудочной железы (M ± m) / (мм)	
	До лечения	После лечения
1. Головка	36,1 ± 0,18	29,2 ± 0,18
2. Тело	24,9 ± 0,18	18,4 ± 0,18
3. Хвост	23,5 ± 0,18	23,2 ± 0,18

соляную кислоту, что приводит к снижению уровня кислотности до гипоацидности умеренной и выраженной [6]. При отсутствии внутриоргана механизма компенсации в желудке - феномена "разброса" - повышение рН желудочного сока выше 3,6 приводит к тому, что ни пепсиногены I группы, ни пепсиногены II группы не переходят в активную форму - пепсин, что ухудшает процесс пищеварения в желудке [4, 6]. С целью компенсации потери кислотности в желудке рН слюны, которая в норме 5,8 - 7,4, с нашей точки зрения, снижается и слюна становится более кислой, что и формирует симптом "чувство кислоты в полости рта", особенно после еды, которая сама нейтрализует кислоту желудочного сока. Учитывая тот факт, что за сутки человек вырабатывает и проглатывает до 2 л слюны, формируется механизм компенсации, который призван помочь процессу пищеварения в желудке [6,10]. Другой механизм компенсации - усиление внешней секреции поджелудочной железы, которое приводит к увеличению внутрипротокового давления в железе и формированию болевого синдрома: в поджелудочной железе по

ходу нервных стволиков встречаются ганглиозные клетки, расположенные одиночно и группами; в междольковой ткани часто встречаются тельца Фатера-Пачини - нервные окончания, которые при повышении внутритканевого давления в железе за счёт отёка формируют болевой импульс [1]. После курса лечения, когда НР-инфекция удаляется со слизистой желудка и её нейтрализующее влияние на кислотность желудочного сока исчезает, что приводит к феномену "отдачи" и повышению уровня кислотности от гипоацидности до нормацидности и гиперацидности [2], необходимость в компенсаторных механизмах отпадает, что подтверждается инструментальными исследованиями и клиническими проявлениями.

Выводы

1. Симптом "чувство кислоты во рту" является отражением межорганного компенсаторного механизма системы пищеварения при ухудшении переваривающей способности желудка из-за снижения уровня кислотности желудочного сока

вследствие нейтрализующего действия на соляную кислоту НР-инфекции.

2. Другим межорганним компенсаторним механізмом системи пищеварения при ухудшении переваривающей способности желудка является усиление внешней секреции поджелудочной железы.

Перспективы дальнейших исследований

Изучить механизм влияния НР-инфекции на формирование гипотонии жёлчного пузыря по гипокINETическому типу.

Литература. 1. Авраменко А.А. К вопросу о механизмах возникновения боли при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в фазу обострения / А.А. Авраменко // Гастроэнтерология (міжвідомчий збірник). - 2007. - випуск 39. - С. 157-162 (материалы научно-практической конференции "Сучасна гепатологія і гастроентерологія: фундаментальні і прикладні аспекти", м. Полтава, 24-25 травня 2007р). 2. Авраменко А.А. К вопросу о феномене "отдачи", возникающем у больного хроническим гастритом типа В при проведении эрадикации по схемам, в которых отсутствуют ингибиторы протонной помпы // Проблемы військової охорони здоров'я (збірник наукових праць). - 2008. - випуск 23. - С. 3-9. 3. Авраменко А.А. Частота выявления активных форм хеликобактерной инфекции и метаплазии по желудочному типу в двенадцатиперстной кишке у больных хроническим неатрофическим гастритом без язвенных поражений дуоденальной зоны // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 2 (76). - С. 19-26. 4. Авраменко А.А. "Разброс" показателей кислотности по уровням у больных хроническим хеликобактериозом как отражение внутриорганной компенсации кислотообразующей функции желудка // Клін. та експерим. патол. - 2014. - Т. XII, № 2 (48). - С. 3-5. 5. Авраменко А.А. Хеликобактериоз / А.А. Авраменко, А.И. Гоженко - Николаев, "Х-press полиграфия", 2007. - 336 с. 6. Авраменко А.А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) / Авраменко А.А., Гоженко А.И., Гойдык В.С. - Одесса, ООО "РА "АРТ-В", 2008. - 304 с. 7. Дергачёв А.И. Абдоминальная эхография: справочник / А.И. Дергачёв, П.М. Котляров. - М.: ЭликсКом, 2005. - 352 с., ил. 8. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / За ред. В.І. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. - Львів: Видавництво Медицина Світу, 2008. - 208 с., ил. 4. 9. Заявка на корисну модель № 10/2014 07938 від 14.07.2014 Спосіб лікування проявів хронічного гелікобактеріозу - хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О. 10. Косицкий Г.И. Физиология человека / Косицкий Г.И. - М.: Медицина, 1985. - 544 с. 11.

Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники / Г.А. Меркулов. - М.: Медицина, 1988. - 253 с. 12. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія". 13. Патент на корисну модель 17723 Україна, UA МПК А61В1/00 Спосіб діагностики хронічного гастриту типу В, а також виразкової хвороби та раку шлунка, асоційованих з гелікобактерною інфекцією / А.О. Авраменко. - № 10/200603422; Заявл. 29.03.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. № 10. - 4 с.

МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ СИМПТОМУ "ВІДЧУТТЯ КИСЛОТИ У ПОРОЖНИНІ РОТА" У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕРІОЗ

А.О. Авраменко, Р.М. Короленко

Резюме. Було вивчено механізм формування симптому "почуття кислоти у порожнині рота" у хворих на хронічний гелікобактеріоз шляхом комплексного обстеження 32-х хворих на хронічний гелікобактеріоз до і після проведення антигелікобактерної терапії. Було з'ясовано, що в 100% випадків даний симптом зникав у пацієнтів після проведення лікування при достовірному ($p < 0,05$) підвищенні рівня кислотності шлункового соку.

Ключові слова: гелікобактерна інфекція, симптом "почуття кислоти у порожнині рота", міжорганна компенсація порушення процесу травлення в шлунку.

FORMATION MECHANISM SYMPTOMS OF "SENSE ACID IN THE MOUTH" IN PATIENTS WITH CHRONIC HELICOBACTER PYLORI INFECTION

A.A. Avramenko, R.N. Korolenko

Abstract. Was studied the mechanism of formation of the symptom "feeling of acid in the mouth" in patients with chronic Helicobacter pylori infection by a comprehensive survey of 32 patients with chronic Helicobacter pylori infection before and after the therapy of H. pylori. It was found that 100% of this symptom disappeared in patients after treatment with significantly ($p < 0.05$) increase the acidity of gastric juice.

Key words: Helicobacter pylori infection, a symptom of "a sense of acid in the mouth," mezhorganny payment disturbances in the process of digestion in the stomach.

National University . VA Sukhomlinsky, Nikolaev.

Center for Progressive Medicine and Rehabilitation "Rea + Med".

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №3 (49). - P.9-12..

Надійшла до редакції 3.09.2014

Рецензент – проф. Мисцицький В.Ф.

© А.А. Авраменко, Р.Н. Короленко, 2014

V.T. Bachynskiy,
T.M. Boychuk,
O.Ya. Vanchuliak,
O.G.Ushenko

Bukovinian State Medical University,
 Chernivtsi

LAZER-POLARIMETRIC METHODS OF INVESTIGATION OF BIOLOGICAL TISSUES IN FORENSIC MEDICINE - PERSPECTIVES, REALITIES AND THE FUTURE

Key words: *lazer polarimetry, prescription of death coming, time forming hematomas.*

Abstract. *The results of the scientific achievements in the field of forensic medical examination and physics have been elucidated in the article. The aim of the research was the search and development of the latest lazer polarimetric criteria of diagnostics of intravital and postmortem changes of biological tissues and media of a human being to solve the questions of forensic medicine science and practice, specifically determination of the prescription of death coming at its different causes, time of hematoma forming, intravital formation of bodily harms and diagnostics of myocardial ischemia. Investigation of biological tissues (samples of the skin, skeletal and cardiac muscles, brain, lungs, liver, kidneys, spleen and small intestine) and hematomas of the organs (brain, liver, kidneys, spleen) by lazer polarimetric methods with the subsequent statistical processing of the results were conducted during the research. The result of the scientists' work has become studying and mastering a number of physical methods, successfully and effectively used, to realize the purpose which was set: lazer statistical polarimetry of postmortem pictures of the native tissue sections of the cadavers; polarizational mapping of postmortem pictures of the native tissue sections of the cadavers; elements of Muller's matrix, Stoks polarimetry of post-mortem pictures of the native tissue sections of the cadavers; methods of polarizational matrix; a number of methods of spectral phasometry of lazer pictures, statistical analysis of coordinate distribution of a degree of depolarization and phase displacements, statistical, correlative and fractal approaches in analysis of lazer pictures of biological tissues and organism media. A number of peculiarities and appropriatenesses of change of lazer beam properties as a result of passing through biological tissue has been established and schemes of studying different types of tissues have been founded when carrying out and numerical investigations. A complex of objective forensic-medical methods and criteria of determination of prescription of death coming at its different kinds, time for forming hematomas, intravital formations of bodily harms and diagnostics of acute myocardial ischemia have been substantiated.*

Introduction

To the end of the XX century delimitation of the scientific investigation into particular disciplinary directions exhausted its potential and became unpromising, that is why interdisciplinary integration is a world- wide tendency to develop on principle, the latest criteria, that will be the basis for the solution of complicated medico-biological problems. The staff of the Department of forensic Medicine and Medical Law headed by professor V.T. Bachynsky came to decision to combine their intellectual work with the staff of the department of optics and spectroscopy of

engineering technical faculty headed by professor O.G. Ushenko of Yu. Fedkovych National University in order to put the latest interdisciplinary scientific investigations in the field of forensic medical examination and optical physics into effect. Discoveries expressed in dissertation investigation of V.T. Bachynskiy, I.L. Bezhenar, O.Ya. Vanchuliak, O.V. Pavliukovych and dedicated to the urgent questions of forensic medicine have become the results of their fruitful cooperation.

Purpose of the research

Search and development of the latest lazer polarimetric criteria of diagnostics of intravital and postmortem changes of biological tissues and media of a human being in order to solve the problems of forensic medical science and practice, specifically determination of the prescription of death coming at its different causes, time of hematoma forming, intravital formations of bodily harms, diagnostic of acute myocardial ischemia.

Modern approach to the structural organization of biological tissues

The whole complex of biological tissues (BT) may be represented as totality of fibrillary protein structures, that form its unique structural - functional

organization. Significant peculiarity of the given fibrillary proteins is their precise regulating that gives them properties of liquid crystals. It is known that liquid crystals are substances that simultaneously manifest fluidity of liquids and crystals, molecules of which are, in a certain manner, regulated, that is there is a definite symmetry. As a result, there is anisotropy of mechanical, electrical, magnetic and optical properties of this class of substances. Just, anisotropy of optical properties may be revealed by the methods of lazer polarimetry. Biological liquid crystals have a distant order, their molecules are dislocated concerning each other under a constant angle, thus, they are cholesteric (fig. 1.)

Collagenic chains are interlaced, forming triple

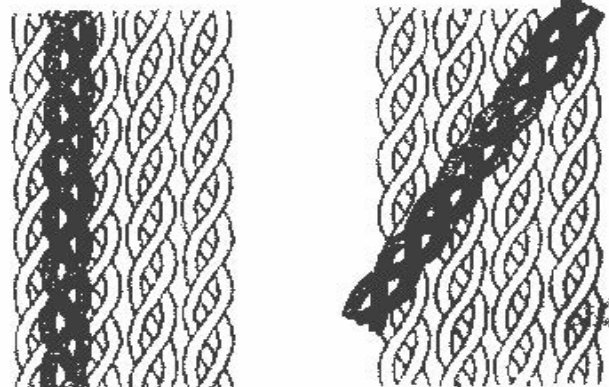
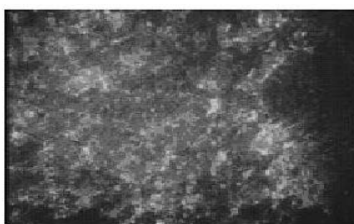


Fig.1. Possible relation between molecular component (a) and angular rotation (b) in collagen (Nevil model)

spiral. If they are zigzagging packed into layers, then the system of hollows is formed making them even upward. The following layer of the triple spiral can get any of two steady positions. They may be (a) parallel to the initial layer in the hollows between triple spirals or (b) in the hollows that lie at an angle to initial layer. Architectonics of the dermal layer is

formed by the groups of collagenous fibrils (fig. 2.)

Coaxial fibrils form not only collagenic but elastin and myosin fibers. From this position the muscular tissue is nothing more as spatial regulated (arranged, ordered) system of (protein) fibres, which consist of optically isotropic actin and anisotropic myosin (fig. 3.)



a)

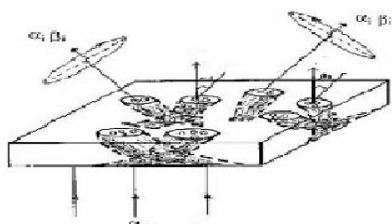


Fig. 2. Image of the skin dermal layer: a - lazer polarizational image; б - optic model. Where α_0 - azimuth of polarization of probing lazer wave; α_1, β_1 - azimuth and ellipticity of polarization of image points



a)

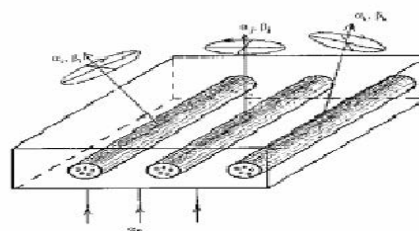


Fig. 3. Muscular tissue layer of a man (a) and its optic model (b). α_0 - azimuth of polarization of probing lazer wave; α_1, β_1 - azimuth and ellipticity of polarization of image points

The data, cited above, induced us to further conduction of the latest scientific investigations in the field of morphology and physics.

Physical fundamentals of investigation of biological tissues

Mechanisms of interaction of lazer eradiation with the layer of structural BT or organism's media (OM) is described by means of Muller's matrix for optically crystals with one axis.

Here - fibril orientation, which determines a direction of optic axis of biological crystal; - value of phase displacement, inserted between orthogenic components of the lazer wave amplitude (fig. 4.)

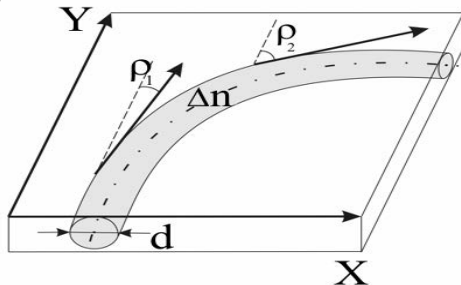


Fig. 4. Double-refracting fibril with diameter of cut

Here - fibril orientation, which determines a direction of optic axis of biological crystal; - value of phase displacement, inserted between orthogenic components of the lazer wave amplitude (fig. 4.)

Polarizational parameters (azimuth and ellipticity of lazer bundle are defined according to such algorithms) [1]:

$$\alpha = 0,5 \arctg \left[\frac{\sin 4\rho \sin^2 0,5\delta}{\cos^2 2\rho + \sin^2 2\rho \cos \delta} \right]; \quad (1)$$

$$\beta = 0,5 \arcsin \left[\frac{\operatorname{tg} 2\rho}{\sin \delta} \right]. \quad (2)$$

Physical modeling of hematomas a man has a certain distinction. A real hematoma may be represented in the form of combination of consecutively arranged - two-refracting monolayers. Thus, man's hematomas start as smectic crystals. Polarizational properties of each layer are characterized by matrix appearance (1).

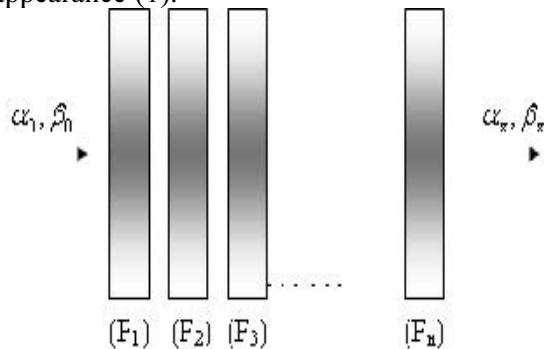


Fig. 5. Stratified optic model of hematomas

In such situation Muller's matrix of hematoma may be defined in the form of a product of corresponding partial matrixes $\{F\}_{i=1-N}$

$$\{Z\} = \{F\}_N \{F\}_{N-1} \dots \{F\}_2 \{F\}_1 \quad (3)$$

Materials and Methods

Investigations of BT and MO of the deceased were carried out in the building of morgue of the Chernivtsi regional bureau of forensic medical examination while performing researches at air temperature of 18-21°C and air humidity 60-80%. Native sections of 20-100 μm thickness (depending on tissue kind) were got by means of a freezing microtome from the separated pieces. Radiation of the objects under study was carried out in layer installation (with different wave length) and auxillary equipment (fig. 6.)

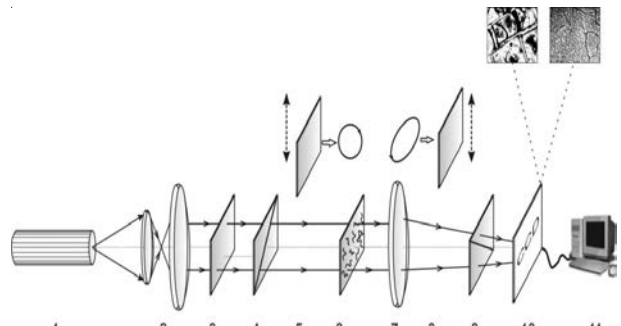


Fig. 6. Optic scheme of polarimeter: 1 - He-Ne lazer; 2 - collimator; 3 - stationary quarter-wave-length plate; 4 - polarizer; 5 -mechanically movable quarter-wave-length plate; 6 - subject of investigation; 7 - microobject-glass (lens); 8 - mechanically movable quarter-wave-length plate; 9 - analyser; 10 - CCD-camera; 11 - personal computer

The results obtained were calculated according to the standard algorithms of the programme products MATLAB and Statistica.

The following sampling was carried out for investigation:

- BT: skin of the anterior wall of the abdomen, cross-striated muscles of the abdomen (direct), cardiac muscles tissue of the brain, lungs, liver, kidneys, spleen, small intestine for studying the prescription of death coming (PDC) because of different causes;
- hematomas of the organs: brain, liver, kidneys, spleen, skeletal muscle - to determine the time of hematomas' forming;
- cardiac muscle - for determination of ischemia areas;
- skin sample from the areas of abrasion - to determine vitality of the formation of bodily harms.

Results of the investigation discussion.

1.Determination of the time hematomas formation of in BT.

Investigation of polarizational and phase parameters of hematomas of man's internal organs using statistical and correlative approaches, in particular liver (fig. 7), was carried out.

Polarizational images of the sections of liver's hematomas in 1 and 24 hours from the time of their formation are presented in fig. 8. Ellipticity coordinate distribution of polarization images are shown in the lower part.

The adduced data demonstrate objective change of lazer polarimetric images of hematomas at different periods of time after death that may be used for determination of the prescription of death

coming (PDC).

Hour-long dynamics of lazer polarimetric characteristics of BT.

Investigation of distribution of the combination importance of azimuths and ellipticities of polarization images of BT and MO of a man with the subsequent statistical processing were carried out with the object of getting systematic information about the polarizational structure change.

The result of the research will be shown on the example of the muscular tissue (MT) of man's cadaver. Polarizational images of muscular tissue, obtained for different hour-long periods after the

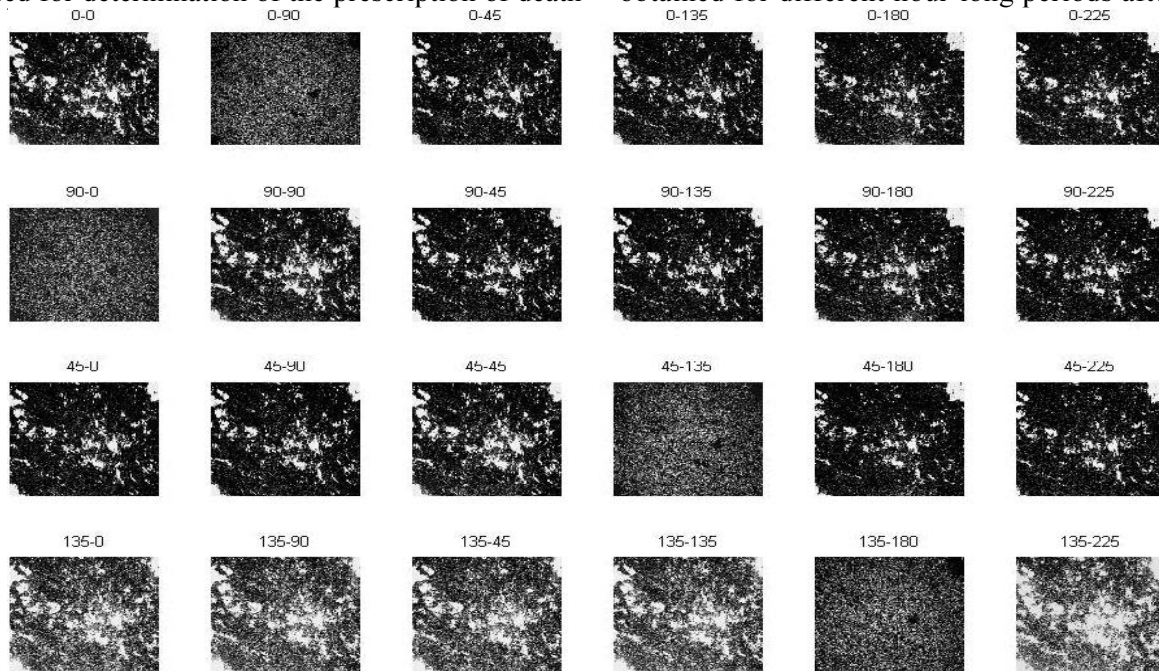


Fig. 7. Polarizational structure of hematomas, lazer images of parenchymatous organ hematomas (human liver).

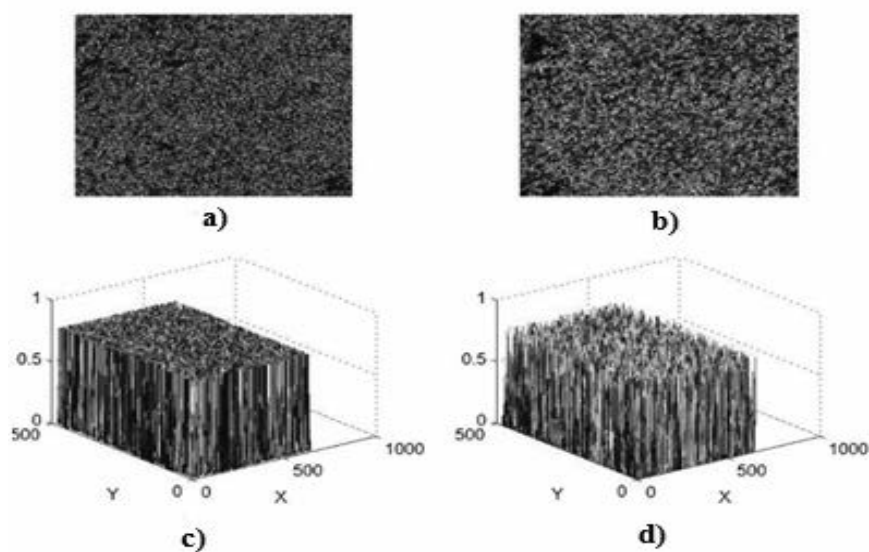


Fig. 8. Lazer polarimetric images of the liver's hematomas: a - two-measurable polarization allocations of ellipticity lazer images in 1 hour; b - three-measurable polarization distributions of ellipticity lazer images ellipticity in 1 hour; c - two-measurable polarization distributions of ellipticity lazer images in 24 hour; d - three-measurable polarization distributions of ellipticity lazer images in 24 hour.

prescription of death coming, are shown in series of microphotographs (fig. 9).

Quantitatively such changes characterize histograms of the meanings distribution of azimuths and ellipticity of polarization, measured in lazer images MT, and are given in fig. 10 and 11.

From the data obtained it is seen that hour-long

dynamics of the cadaver changes of MT structure result in substantial decrease of optic anisotropy. Probabilities of polarization casual meanings of azimuths and ellipticity with an increase of the time of observation following the death coming have an expressive tendency to re-distribution till minimum values.

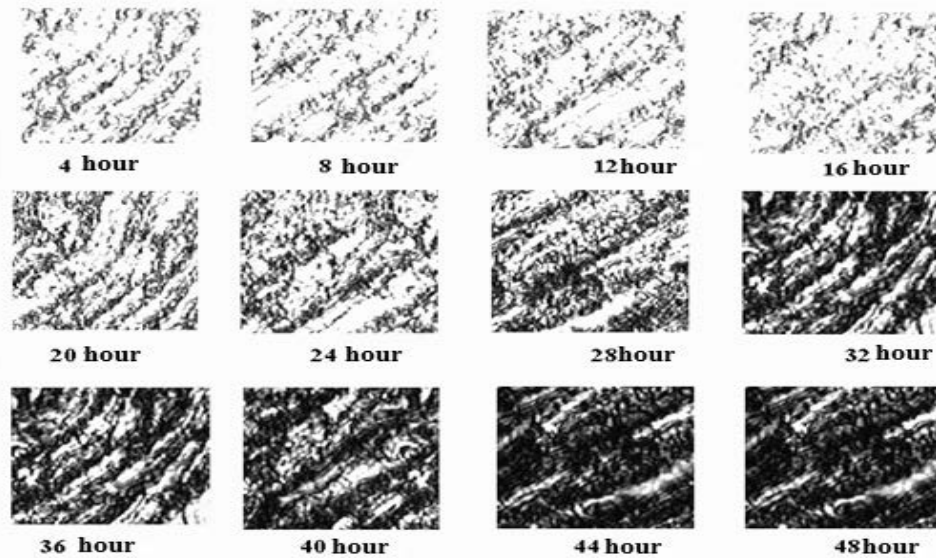


Fig. 9. Polarizational images of muscular tissue for different hour-long period of PDC.

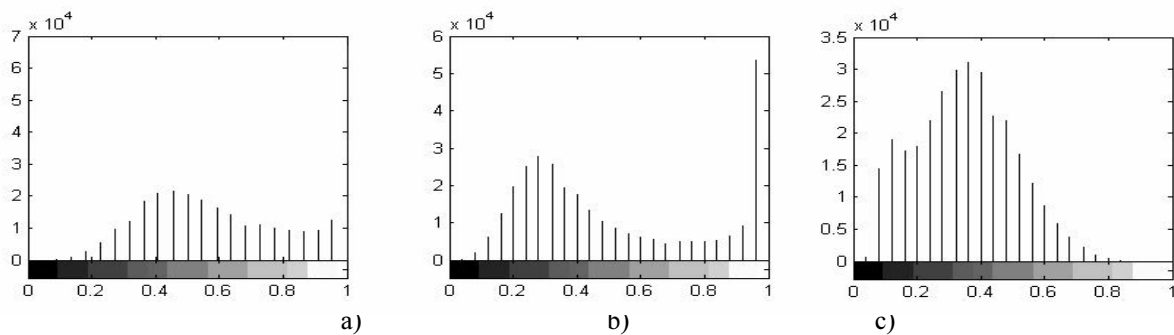


Fig. 10. Statistics of azimuths' distribution of polarization of architectonics MT images: a) - 1 hour; b) - 6 hour; c) - 24 hour.

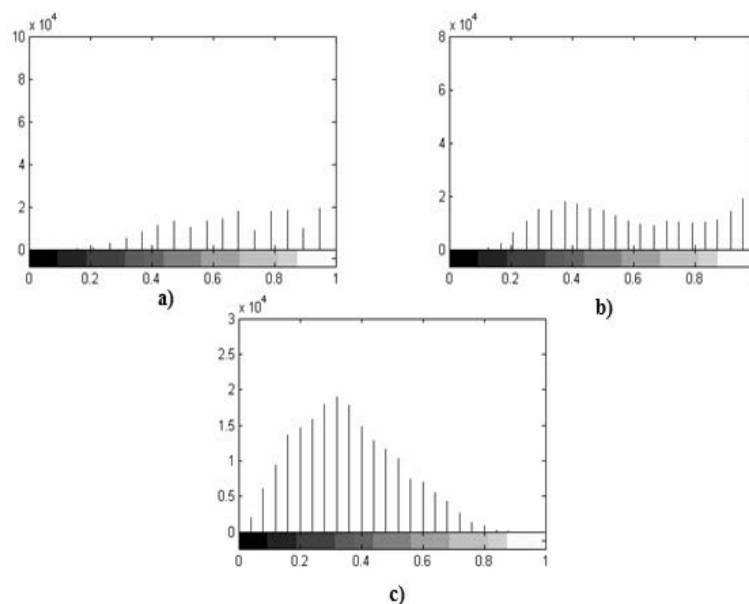


Fig. 11. Statistics of ellipticity distribution of polarization of architectonics MT images: a) - 1 hour; b) - 6 hour; c) - 24 hour

Hour-long dependency of polarizational parametrs $\Delta\alpha^0$ (curve 1), $\Delta\beta^0$ (curve 2) of MT images changes are shown in fig. 12.

Space narrowing of casual change of the parameters $\Delta\alpha^0$, $\Delta\beta^0$ with an increase of time after the death coming may be connected with level decrease of optic anisotropy of architectonics MT and used as

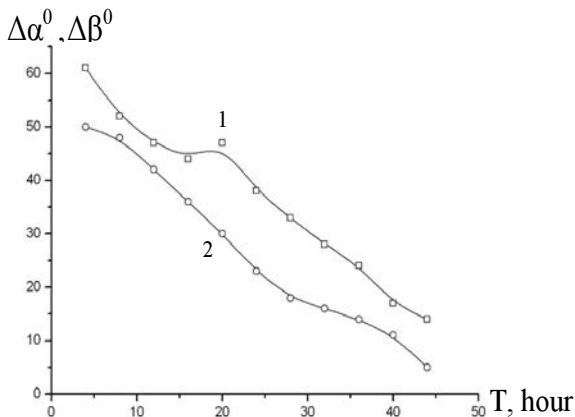


Fig. 12. Hour-long dependencies of polarizational parameters changes of MT images: 1 - hour-long dependency of parameter $\Delta\alpha^0$; 2 - hour-long dependency of $\Delta\beta^0$ parameter

diagnostic time parameter of death coming.

As a result, we have established hour-long range of PDC detection, stipulated by peculiarities of postmortem changes of lazer images MT, from 1-140 hours and exactness of determination - 1,5 hour.

Determination of intravital formation of a per-

son's skin damage.

Urgent task of forensic medicine is not only determination of the fact of damage availability, but relation of its formation to the moment of the death coming, that is, determination of the fact of its intravital or postmortem origin.

To solve the given question we have decided to develop objective criteria for the differentiation of intravital or postmortem cause of damages according to lazer photometry, polarimetry and phasometer of a person's skin on the basis of statistical and spatial frequency analysis of lazer images of histological section of the dermal layer.

Scale increased selection of intensity distribution of lazer images of histological sections of a person's skin of all types and their three - measurable reconstruction are presented in fig. 13-14.

From the comparative analysis it is obvious that the value of the extreme local intensity in the area of abrasion is significantly less than meaning in the image of noninjured areas. This peculiarity may be explained by haemorrhage presence in the zone of abrasion, that are optically shown in radiation absorption. Thus, intensity of images in such places is less than in the areas without internal haemorrhages.

Later on we have carried out a statistical analysis of coordinate distributions of lazer images of histological cutaneous cuts of all types.

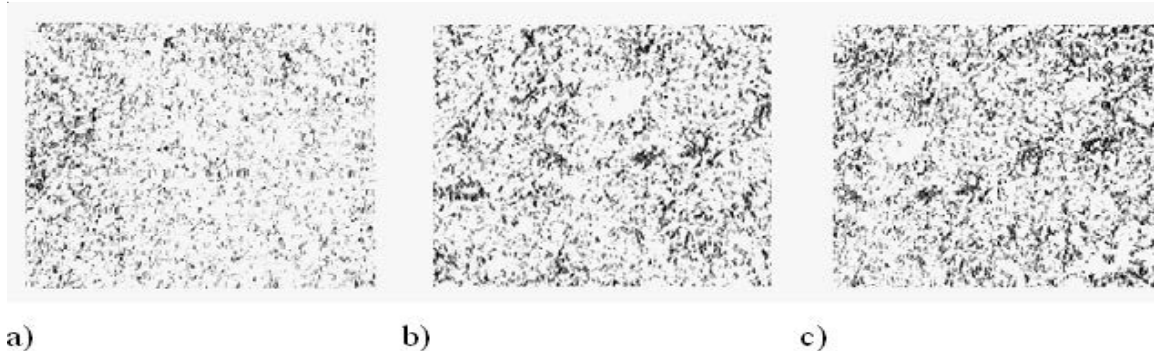


Fig. 13. Lazer images of histological sections of man's skin: a) - noninjured skin; b) - intravital abrasion; c) - postmortem abrasion

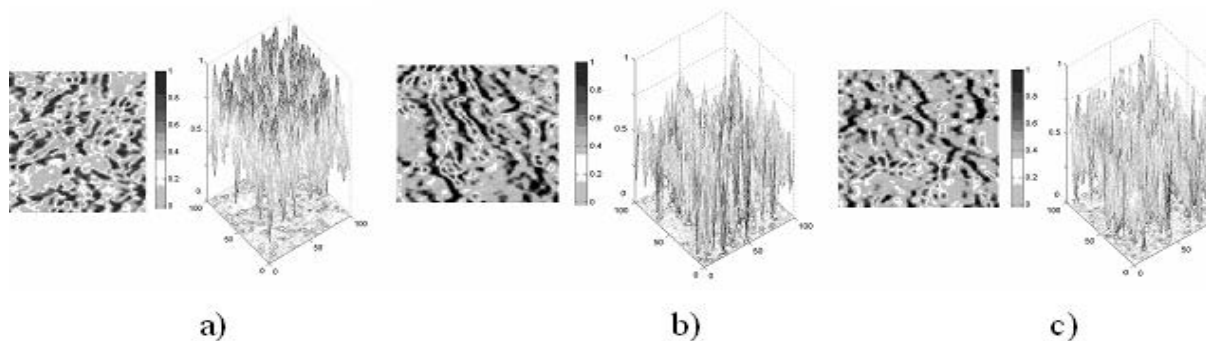


Fig. 14. Three-measurable reconstruction of intensity distribution of lazer image of the cuts of humans skin: a) - noninjured skin; b) - intravital abrasion; c) - postmortem abrasion.

As a result we have got correlation between the formation of abrasions during the life-time or after death and statistical (average and dispersion) and spatial frequency (dispersion of extremes Log-log dependencies of spectrum intensity) parameters, that characterize coordinate distributions of intensity, azimuths, ellipticity phase displacements between orthogenic components of lazer wave in the images of man's skin.

Investigations of lazer polarimetric properties of biological tissues of the organism media at the presence of mechanical asphyxia and acute hemorrhage.

The next stage of our research was to study BT and MO changes under conditions of mechanical asphyxia (MA) and acute hemorrhage (AH) citing as an example polarizational images of myocardium tissue (Fig. 15).

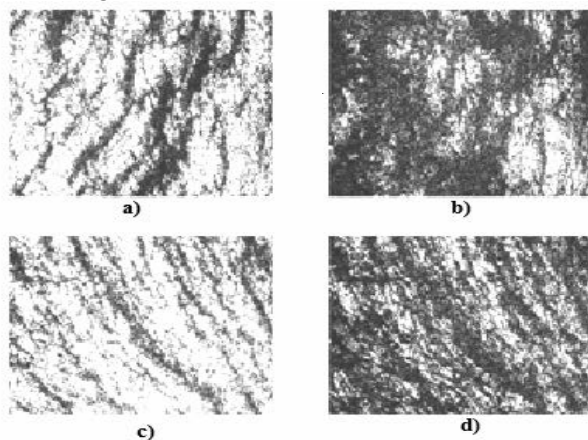


Fig. 15. Polarizational images of myocardial tissue: a - in axised polarizer and analyzer at mechanical asphyxia; b - in crossing polarizer and analyzer in case of mechanical asphyxia; c - in axised polarizer and analyzer at acute hemorrhage; d - crossing polarizer and analyzer at acute hemorrhage

Analyzing the obtained polarizational images of the myocardial tissue MT (Fig. 15) the following phenomenon have been revealed: polarizationaly visualized TM images in crossing polarizer and analyzer point to the presence of "enlightenment" at the expense of the formation of elliptically polarized or depolarized waves in hemorrhage areas.

Experimentally measured coordinate distributions of the degree values of depolarized lazer eradication, dispersed TM under conditions of MA and AH are adduced in fig. 16.

It has been revealed that coordinate distributions of depolarization degree of TM lazer eradication at MA is characterized by the areas with significantly greater level of polarization (Fig. 16a) than analogous distributions, determined for TM at AH (Fig. 16b), that is connected with different pulse volume.

Objective statistical description of coordinate distributions of depolarization degree of lazer eradication is represented in Table 1.

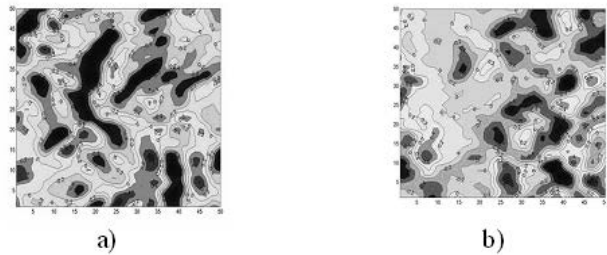


Fig. 16. Coordinate distributions of depolarization degree of TM lazer eradication: a - at mechanical asphyxia; b - at acute hemorrhage

We have also ascertained diagnostic possibilities of LP for forensic medical diagnostics of acute coronary insufficiency (ACI). Let us illustrate the results of investigations on the example of using the method of statistical matrix analysis.

Table 1
Statistical moments of the degree distribution in depolarization of TM lazer eradication at MA and AH

Statistical moments	Cause of death coming	
	asphyxia	hemorrhage
average	0,31 ± 0,027	0,24 ± 0,019
dispertion	0,18 ± 0,011	0,29 ± 0,021
asymmetry	7,14 ± 0,54	13,34 ± 0,11
excess	17,32 ± 0,174	9,25 ± 0,973

Fig. 17 illustrates results of experimental investigations of coordinate $Z_{44}(m \times n)$, and statistical $h(Z_{44})$ structure of Muller matrix phase elements Z_{44} of the native myocardial sections of the people under condition of ACI in comparison with the control group.

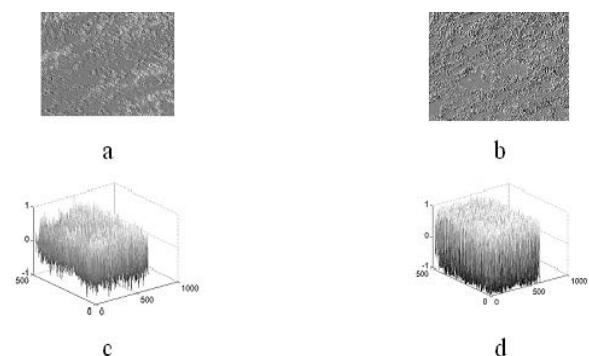


Fig. 17. Structure of Muller matrix phase element $Z_{44}(m \times n)$ of myocardium of people: a - coordinate structure in health; b - coordinate structure under conditions of ACI; c - statistical structure in health; d - statistical structure under conditions of ACI

Later on we investigated statistical structure of $N(Z_{44} = 0) \equiv N_0$ and $N(Z_{44} = 1) \equiv N_1$ dependence (Fig.17,18).

As a result of investigation of the dependences of quantity of extreme values $N(Z_{44} = 1) \equiv N_1$ and $N(Z_{44} = 0) \equiv N_0$ it has been revealed their substantial diagnostic sensitivity differentiation of cases of death coming

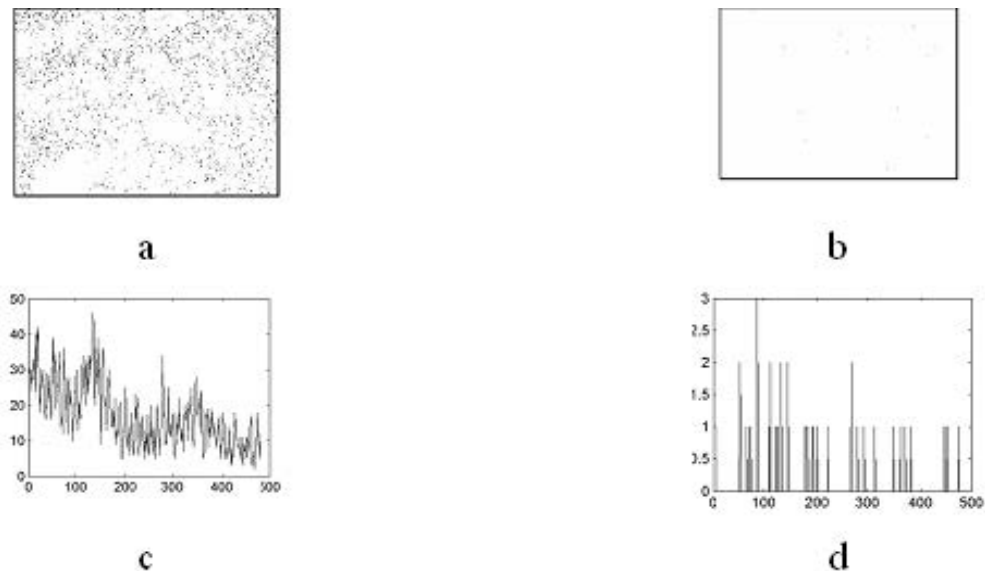


Fig. 18. Structure of dependences $N(Z_{44} = 1) \equiv N_1$ phase elements Z_{44} of optic-isotropic component TM: a - coordinate structure in health; b - coordinate structure under conditions of ACI; c - quantitative structure in health; d - quantitative structure under conditions of ACI.

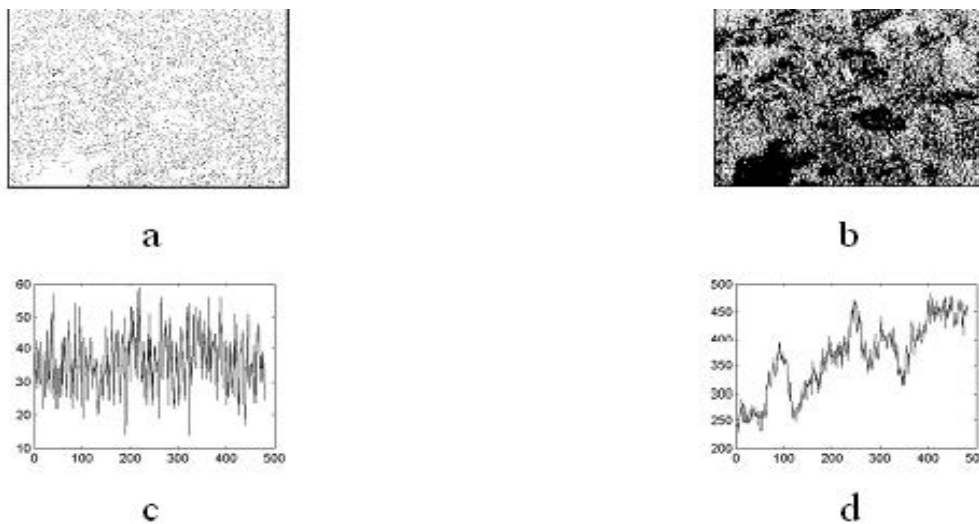


Fig. 19. Structural dependences $N(Z_{44} = 0) \equiv N_1$ of the phase element Z_{44} of optic-isotropic constituent TM: a - coordinate structure in health; b - coordinate structure under conditions of ACI; c - quantitative structure in health; d - quantitative structure under conditions of ACI.

owing to ACI.

Quantity increase (on an value order) of the extreme meanings $Z_{44}=0$ of Muller matrix phase element TM (fig. 18c, 18d) occur for ACI. The present fact is the evidence of substantially higher level of optic anisotropy of myosin fibrils in case of ACI in comparison with the standard.

Totality of statistical moments $M_{j=1,2,3,4}(N_{0,1})$, describing dependences N_0 and N_1 (Table 2), characterize quantitatively the process of change of birefringence of the myocardium myosin fibrils at different extreme levels.

Statistical moments of the 3rd and 4th order of distributions $N_0(x)$ and $N_1(x)$ of the extreme meanings of phase elements Z_{44} of Muller matrix are the most informative. The following ranges of the dis-

tinctions between statistical parameters, that describe optically anisotropic constituent of the myocardium under conditions of ACI in comparison with the standard have been determined using the typical meaning Z_{44} : average $M_1(N_0)$ increased 5 times, dispersion $M_2(N_0)$ decreased 2, 3 times; asymmetry $M_3(N_0)$ decreased 9 times and excess $M_4(N_0)$ decreased 11 times.

The objective possibility of differentiation of the death coming cause and diagnostics of coronary insufficiency with the help of the method of statistical matrix analysis appear from the obtained data of experimental investigations of statistical structure of distributions of the quantity of the extreme meanings of phase element of Muller matrix in the myocardial tissue of both types.

Таблиця 2

Statistical moments of the 1-4th orders of distributions $N_0(x)$ and $N_1(x)$ of the extreme values of phase element Z_{44} of Muller matrix TM under conditions of ACI and in health

$M_j(N_0)$	Normal	ACI
$M_1(N_0)$	$0,11 \pm 0,026$	$0,74 \pm 0,083$
$M_2(N_0)$	$0,46 \pm 0,054$	$0,21 \pm 0,033$
$M_3(N_0)$	$3,54 \pm 0,56$	$0,43 \pm 0,052$
$M_4(N_0)$	$6,21 \pm 0,74$	$0,57 \pm 0,72$
$M_j(N_1)$	Normal	ACI
$M_1(N_1)$	$0,32 \pm 0,046$	$0,06 \pm 0,007$
$M_2(N_1)$	$0,13 \pm 0,044$	$0,61 \pm 0,039$
$M_3(N_1)$	$0,84 \pm 0,095$	$7,89 \pm 0,96$
$M_4(N_1)$	$1,46 \pm 0,18$	$9,43 \pm 1,09$

Conclusions

1. Laser polarimetry of hematomas of inner organs is effective for forensic medical determination of the time of their origin. Hematomas of different localization have coordinately inhomogeneous and individual structure on account of their multilayer arrangement structure. Utilization of indices of coordinate distributions of polarization conditions, degree of depolarization and phase displacements in laser images of hematomas in the internal organs is effective for the diagnostics of the prescription of their origin.

2. It has been detected that hour-long dynamics of morphological structure change of biological tissues in postmortem period is accompanied by the dynamic conformities in the structural changes of their polarization images, that is the reason to establish the prescription of death coming.

3. Complex use of the totality of polarizational, matrix, statistical and correlative methods of image analysis of histological sections of biological tissues affords an opportunity, depending of their type, to define the prescription of death coming during the period from 1 till 140 hours, at mistake of 1-1.5 hour.

4. It has been revealed the efficiency in determining hour intervals of the prescription of death coming at mechanical asphyxia for statistical moments of 1-4th orders of phase distribution from 1 till 36 hours; for statistical moments 1-4th orders of distribution of depolarization degree from 1 hours till 74 hours, in case of death in consequence of hemorrhage for statistical moments of 1-4th orders of phase distribution from 1 to 48 hours; for statistical moments of 1-4th orders of distribution of depolarization degree from 1 hour to 92 hours, at mistake of 1 hour.

5. It has been determined and theoretically substantiated interdependencies between the

formation of abrasions in life or after death and statistical (average and dispersion) and spatial frequency (dispersion of extremes Log-log dependences of spectra capacity) parameters, that characterize coordinate distributions of intensity, azimuths, ellipticity, phase displacements between orthogonal components of laser wave in the images of a person's skin. Statistical criteria of differentiation of intravital or postmortem origin of abrasions of the body skin of a person's body (statistically significant difference for change of the average (M_1) from 1 to 130 hours, but for dispersion change (M_2) from 1 to 100 hours) have been revealed.

6. Investigations of statistical structure of quantitative distributions of the extreme meaning of Muller matrix phase element of myocardial tissue permit not only to diagnose acute coronary insufficiency, but to differentiate with other pathological conditions, when ordinary methods of histological research are not effective.

7. The most informative for diagnostics of acute ischemia of the myocardium is using statistical moments of 2-4th distribution orders $N_0(x)$ and $N_1(x)$ of extreme meanings of phase element Z_{44} of Muller matrix of myocardial tissue.

Perspectives of further investigations

The following perspective directions of the investigations have been revealed coming from the results obtained:

1) It is expedient to continue laser polarimetric study of a person's biotissue in case of change of the environment or influence of internal factor, to detect not only new specific indices and criteria, but to determine the most informative "target-organs" for the solution of the questions of medico-biological nature and decision of the questions (problems) of forensic medical practice;

2) Taking into account the significant optic activity, it will be expedient to extend the study of fluids and media of the cadavers for the detection of optic criteria typical for pathological processes and other conditions depending on the death reason;

3) To combine the results of all carried out investigations into the united data bank for making the basis for the conditions of the research and demonstrative availability of the forensic medical investigations in the departments of the regional bureau of higher quality.

Literature. 1. Бачинський В. Т. Лазерна спектрофотополяриметрія біологічних тканин людини в розробці об'єктивних критеріїв визначення давності настання смерті та часу утворення гематом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.01.25 "Судова медицина" / В.Т. Бачинський. - Київ, 2009. - 35 с. 2. Бачинський В.Т. Моделювання оптичних властивостей гематом для діагностики давності їх виникнення / В.Т. Бачинський // Бук. мед. вісник. - 2008. - Т.12, №1. - С.173-176. 3. Бачинський В.Т. Поляризаційні образи позаклітинних матриць основних типів біологічних тканин для завдань судової медицини / В.Т. Бачинський // Клінічна та експериментальна патологія - 2008. - Т.7, №1. - С. 6-13. 4. Беженар І.Л. Судово-медична діагностика життєвих та помертвих ушкоджень шкіри людини шляхом аналізу спектрів потужності інтенсивності її поляризаційних зображень / І.Л. Беженар // Український судово-медичний вісник. - 2007. - №1. - С.25-31. 5. Ванчуляк О.Я. Діагностика давності настання смерті методом лазерного поляриметричного моніторингу тканин людини: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14.01.25. / О.Я. Ванчуляк. - К.: НМАПО ім. П.Л.Шупика, 2007. - 20 с. 6. Ванчуляк О.Я. Метод поляризаційної візуалізації та статистичної обробки лазерних зображень архітектоніки паренхіматозних біотканин у діагностиці часу настання смерті / О.Я. Ванчуляк // Клінічна та експериментальна патологія. - 2005. - Т.4, №2. - С.105-110. 7. Ванчуляк О.Я. Можливості використання фрактального аналізу фазових лазерних зображень міокарда для діагностики гострої коронарної недостатності / О.Я. Ванчуляк // Клінічна та експериментальна патологія - 2011. - Т.10, №2 (36, ч1). - С. 9-12. 8. Дослідження статистичної структури деполіризації лазерного випромінювання тканиною печінки для диференціації настання смерті в результаті механічної асфіксії або крововтрати / В.Т. Бачинський, О.В. Павлюкович, В.Д. Мішалов, О.Я. Ванчуляк // Український медичний альманах - 2010 - Т.13, №1 - С.101-103. 9. Лазерна поляризаційна морфологія біологічних тканин: статистичний і фрактальний підходи. Монографія / О.Г. Ушенко, В.П. Пішак, О.В. Ангельський, Ю.О. Ушенко. - Чернівці: Колір-Друк, 2007. - С. 314. 10. Основи лазерної поляриметрії: Патоморфологічні зміни біологічних тканин / О.Г. Ушенко, В.Т. Бачинський, О.Я. Ванчуляк, І.Л. Беженар // - Чернівці: Чернівецький нац. ун-т, 2010. - 372 с. 11. Bachinskiy V.T. Polarization properties of biological rough surfaces / V.T. Bachinskiy, Yu.A. Ushenko // Proc. SPIE. - 2008. - 797363. 12. Optical Measurements: Polarization and Coherence of Light Fields / O.V. Angelsky, V.T. Bachinskiy, T.M. Boichuk, A.G. Ushenko [et al.] // in the book "Modern Metrology Concerns" edited by Luigi Cocco - ISBN 978-953-51-0584-8 - InTech, May 5, 2012 - 469p; P. 263-316. 13. Temporal spectral change of the degree of depolarization of laser radiation scattered by the hepatic tissue to diagnose the prescription of death coming / V.T. Bachinskiy, O.V. Pavliukovych, O.Ya. Wanchuliak, I.H. Savka // Буковинський

медичний вісник. - 2010. - Т.14, №4 (56). - С.119-121.

ЛАЗЕРНО-ПОЛЯРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ ТКАНЕЙ В СУДЕБНОЙ МЕДИЦИНЕ - ПЕРСПЕКТИВЫ, РЕАЛИИ И БУДУЩЕЕ

В.Т. Бачинский, Т.Н. Бойчук, О.Я. Ванчуляк, А.Г. Ушенко

Резюме. К концу XX века разграничение научных исследований на узкие дисциплинарные направления исчерпало свой потенциал и стало бесперспективным, поэтому общемировой тенденцией является междисциплинарная интеграция для разработки принципиально новых критериев, которые бы позволили решить сложные медико-биологические задачи. Авторы, объединив интеллектуальные достижения в области судебно-медицинской экспертизы и оптической физики, разработали новые судебно-медицинские методы диагностики и объективные критерии для решения вопросов судебно-медицинской науки и практики, в частности установление давности наступления смерти при различных ее видах, времени формирования гематом, прижизненности образования телесных повреждений, диагностики острой ишемии миокарда.

Ключевые слова: лазерная поляриметрия, давность наступления смерти, формирование гематом, прижизненность, острая ишемия миокарда.

ЛАЗЕРНО-ПОЛЯРИМЕТРИЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН У СУДОВІЙ МЕДИЦИНІ - ПЕРСПЕКТИВИ, РЕАЛІ ТА МАЙБУТНЄ

В.Т. Бачинський, Т.М. Бойчук, О.Я. Ванчуляк, О.Г. Ушенко

Резюме. До кінця XX століття розмежування наукових досліджень на вузькі дисциплінарні напрямки вичерпало свій потенціал та стало безперспективним, тому загальносвітовою тенденцією є міждисциплінарна інтеграція для розробки принципово новітніх критеріїв, які б дозволили вирішити складні медико-біологічні завдання. Автори, об'єднавши інтелектуальні здобутки в галузі судово-медичної експертизи та оптичної фізики, розробили нові судово-медичні методи діагностики та об'єктивні критерії для вирішення питань судово-медичної науки та практики, зокрема встановлення давності настання смерті при різних її видах, часу формування гематом, життєвості утворення тілесних ушкоджень, діагностики гострої ішемії міокарда.

Ключові слова: лазерна поляриметрія, давність настання смерті, час формування гематом, життєвість, гостра ішемія міокарда.

Буковинський державний медичний університет

(м. Чернівці)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.13-22.

Надійшла до редакції 16.09.2014

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© V.T. Bachynskiy, T.M. Boychuk, O.Ya. Vanchuliak, O.G. Ushenko 2014

УДК 616.31+616.311.2:615.834

Ю.Б. БоднарукІвано-Франківський національний
медичний університет**ІНДЕКСНА ОЦІНКА ГІГІЄНИЧНОГО
СТАНУ ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА ДИТЯЧИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ
ПАРАЛІЧ****Ключові слова:** гігієна порожнини
рота, гігієнічний індекс, дитячий
церебральний параліч, діти.**Резюме.** У роботі представлено результати обстеження 108 дітей віком 12-17 років, хворих на дитячий церебральний параліч та 83 їх однолітків без супутньої соматичної патології. Виявлено тенденцію до зростання показників гігієнічного індексу Гріна-Вермільйона в дітей із цукровим діабетом стосовно даних осіб групи порівняння, залежно від віку та ступеня тяжкості ХКГ.**Вступ**

Захворювання пародонта є однією з актуальних проблем дитячої стоматології. В Україні розповсюдженість захворювань пародонта становить 60-90 %, що свідчить про необхідність пошуку нових підходів до лікування цієї патології [2, 3]. Одним із факторів, що зумовлює частоту та інтенсивність, перебіг захворювань пародонта у дітей, є загальносоматична патологія [4,5,6].

Дитячий церебральний параліч (ДЦП) є одним з найрозповсюдженіших захворювань центральної нервової системи, що викликає порушення у опорно-руховому апараті та пошкоджує розмовну та психічні сфери і представляє групу ризику відносно захворювань пародонта. Згідно даних літератури, розповсюдженість захворювань пародонта в даного контингенту хворих дуже висока, так як при вроджених вадах розвитку ЦНС щелепно-лицева ділянка не залишається ізольованою від вторинних змін у морфологічній побудові кісток, твердих тканин зубів, пародонта, жувальної та лицевої мускулатури [4,6,7,8].

Гігієнічний стан порожнини рота є одним з важливих факторів та пусковим механізмом розвитку запалення у тканинах пародонта, що особливо актуально для дитячого віку [2,7]. Відомо, що систематичне застосування гігієнічних середників у дітей з хронічним катаральним гінгівітом забезпечує певний профілактичний ефект. Однак рекомендації в дитячому віці, зазвичай зводяться до використання зубних щіток та різноманітних зубних паст і, при цьому, не завжди враховується наявність загального соматичного захворювання [3,5]. Такий підхід не може гарантувати позитивний результат - досягнення адекватного гігієнічного стану органів порожнини рота та усунення ознак запалення у тканинах пародонта, особливо, в дітей з хронічним катаральним гінгівітом, які страждають на ДЦП [5,7]. Тому,

вимоги до гігієни порожнини рота у даного контингенту в аспекті як лікування, так і профілактики повинні базуватися на обґрунтованих підходах до бачення цієї проблеми, тобто не тільки з урахуванням віку дитини, але і схильністю до утворення у неї зубного нальоту при порушеному неврологічному статусі [6,8].

Мета дослідження

Вивчення гігієнічного стану ротової порожнини в дітей з хронічним катаральним гінгівітом на фоні ДЦП.

Матеріали і методи

У процесі дослідження було оглянуто 108 дітей, хворих на ДЦП, з хронічним катаральним гінгівітом (основна група) та 83 дитини, без супутніх соматичних захворювань, з ХКГ. Дослідження проводили у двох вікових групах: 12-14 років та 15-17 років. Гігієнічний стан ротової порожнини з'ясовували за індексом Гріна-Вермільйона (ОHI-S) [1,2]. Отримані дані порівнювали з результатами дослідження 30 практично здорових дітей з інтактними зубами та пародонтом. Результати досліджень опрацьовані статистично з використанням програмного забезпечення Statistica 7.0 (StaSoft Inc).

Обговорення результатів дослідження

Опитування дітей та їх батьків показало, що в обстежених дітей поінформованість щодо навичок догляду за порожниною рота є недостатньою. Адекватні гігієнічні навички мали тільки 53 дитини (23,98 %). За результатами опитування та перевірки практичних дій, 72 дитини (32,58 %) чистили зуби нерегулярно і не могли пояснити необхідність цієї процедури. Взагалі не чистили зуби 96 дітей (43,44) %, причому, 54 особи з цієї підгрупи, входили до складу основної групи (хворі на ДЦП), у них були відсутні елементарні навички

та знання з догляду за ротовою порожниною.

Якісний гігієнічний догляд за ротовою порожниною у дітей груп дослідження показав, що регулярний гігієнічний догляд за ротовою порожниною здійснювали (9,25±2,79) % дітей основної групи, що було у 5,6 раза та у 6,0 разів менше, стосовно даних у дітей порівняльної ((51,80±5,48) %, $p<0,01$) та контрольної ((56,56±9,04) % груп, $p<0,01$), відповідно. У той же час, регулярний догляд за ротовою порожниною здійснювала однакова кількість опитаних ($p>0,05$) порівняльної та контрольної груп. Нерегулярний догляд за ротовою порожниною визнавали (40,47±4,72) % респондентів основної групи, що було у 1,2 раза більше, стосовно відпо-

відних значень у дітей порівняльної (33,73±5,18) % та контрольної (33,33±8,60) %, (p ; $p>0,05$) груп. Нерегулярний догляд за ротовою порожниною здійснювала однакова кількість опитуваних порівняльної та контрольної груп ($p>0,05$).

Відсутність гігієнічного догляду за ротовою порожниною визнавали 54 дитини (50,0±4,81) % основної групи проти 12 дітей (14,45±3,85) % порівняльної та 3 дітей (10,0±3,29) % контрольної груп, що було в 3,4 та 5,0 разів менше, стосовно даних в осіб основної групи (p , $p<0,01$). У контрольній групі, відсутність догляду за ротовою порожниною, визначалася в 1,4 раза меншою, ніж в опитаній групі порівняння ($p>0,05$) (рисунк 1).

Оцінка стану гігієни порожнини рота за ін-

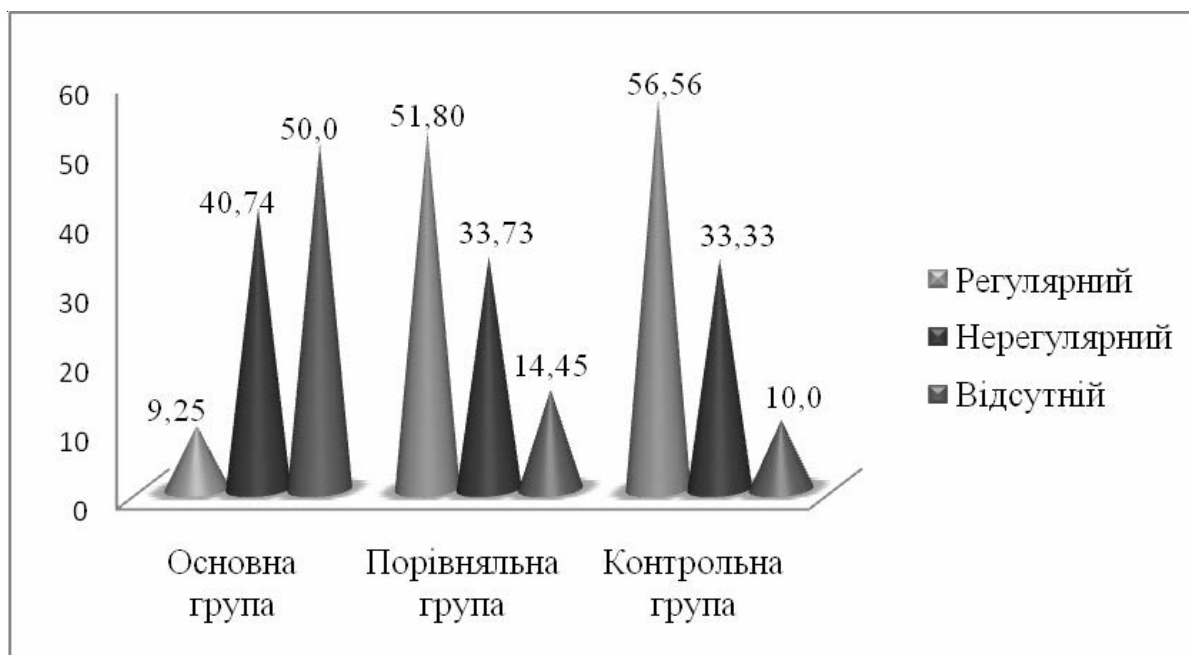


Рис. 1 - Регулярність догляду за ротовою порожниною в дітей груп дослідження

дексом Гріна-Вермільйона (ОHI-S) у дітей груп дослідження показала, що в діапазоні доброго показника індексу (0-0,6) знаходилось (8,33±2,66) % оглянутих основної групи, що було у 5,6 раза менше стосовно відповідних даних у дітей порівняльної та контрольної груп ((46,99±5,47) % та (46,77±9,10) %, (p , $p<0,01$)). У межах добрих значень індексу ОHI-S знаходилася статистично однакова кількість оглянутих порівняльної та контрольної груп ($p>0,05$). Задовільний догляд за ротовою порожниною об'єктивізувався у (20,37 ± 3,87) % осіб основної групи, що було у 1,2 раза менше, стосовно значень у порівнянні ((25,30 ± 4,77) %, $p>0,05$) та у 1,6 раза менше, ніж у оглянутих контрольної групи ((33,33±8,61) %, $p>0,05$).

Незадовільний стан гігієни ротової порожнини констатували у (27,77±4,31) % оглянутих основної групи, що було у 1,5 раза більше стосовно значень у групі порівняння ((18,07±4,22) %, $p>0,05$) та у 2,08 раза перевищувало аналогічні дані в

групі контролю ((13,33±6,20) %, $p<0,05$). Дітей з незадовільними даними по індексу ОHI-S у групі порівняння було у 1,4 раза більше, ніж у групі контролю ($p>0,05$).

В оглянутих основної групи у (43,52±4,77) % випадків визначали поганий гігієнічний стан ротової порожнини за індексом ОHI-S, що, у свою чергу, було в 4,5 раза та в 6,5 раза більше стосовно значень порівняльної ((9,63±3,23) %, $p<0,01$) та контрольної ((6,67±4,55) %, $p<0,01$) груп, відповідно. Дітей з поганим гігієнічним станом ротової порожнини в порівняльній групі було у 1,4 раза більше, ніж у групі контролю ($p>0,05$) (рисунк 2).

Структура індексу ОHI-S у дітей груп дослідження виглядала наступним чином: у дітей основної групи ОHI-DI дорівнював (1,74±0,18), тоді як в осіб порівняльної та контрольної груп аналогічні показники відповідали значенням (1,18±0,19) та (0,95±0,11), що було у 1,5 раза та у 1,8 раза

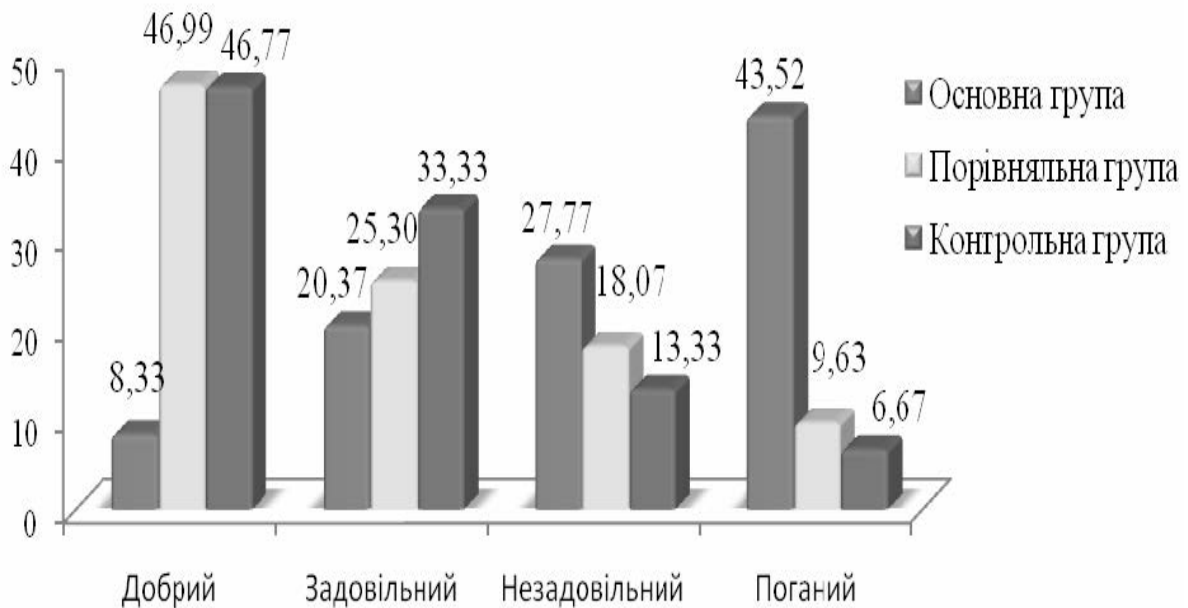


Рис. 2 - Стан гігієни порожнини рота в групах дослідження за індексом ОНІ-S

менше відповідно, стосовно даних основної групи ($p < 0,05$; $p_1 < 0,01$). Показник параметра індексу ОНІ-SI у дітей основної групи складав ($1,25 \pm 0,12$), що було у 2,3 раза більше стосовно даних порівняльної групи ($(0,54 \pm 0,12)$, $p < 0,01$) та у 5,9 раза перевищувало аналогічні дані в групі контролю ($(0,21 \pm 0,09)$, $p < 0,01$). Слід зазначити, що в осіб порівняльної групи визначали превалювання значень за параметром ОНІ-DI - у 2,5 раза та ОНІ-SI - у 1,5 раза, стосовно відповідних значень у дітей групи контролю ($p_1 > 0,01$) (табл.1).

Аналіз показників індексу Гріна-Вермільйона в дітей груп дослідження, залежно від віку, показав, що в осіб основної групи у віці 12-14 років ОНІ-S складав ($2,76 \pm 0,12$), що було у 2,2 раза більше стосовно даних групи порівняння ($(1,24 \pm 0,17)$, $p < 0,01$) та у 3,7 раза більше, стосовно відповідних значень у групі контролю ($(0,74 \pm 0,02)$, $p_1 < 0,01$). В осіб порівняльної групи значення ОНІ-S було в 1,7 раза більше, стосовно аналогічних значень у групі контролю ($p < 0,05$).

У підлітків 15-17 років, індекс ОНІ-S дорівнював ($3,21 \pm 0,18$), що було в 1,5 раза та у 2,03

раза більше, стосовно відповідних значень у підлітків порівняльної ($(2,20 \pm 0,10)$, $p < 0,01$) та контрольної груп ($(1,58 \pm 0,18)$, $p_1 < 0,01$), відповідно. У осіб порівняльної групи, у даному віковому інтервалі, значення ОНІ-S було у 1,5 раза вище стосовно відповідних значень у групі контролю ($p_1 > 0,05$).

У середньому, у дітей з ХКГ на фоні ДЦП, гігієнічний індекс ОНІ-S складав ($2,99 \pm 0,30$), що було в 1,7 раза вище стосовно даних дітей з ХКГ, без супутніх соматичних захворювань ($(1,72 \pm 0,27)$, $p < 0,05$), та у 2,6 раза більше у порівнянні з показниками в осіб групи контролю ($(1,16 \pm 0,20)$, $p_1 < 0,01$). В оплянутих порівняльної групи значення ОНІ-S були в 1,5 раза більше стосовно відповідних даних у групі контролю ($p_1 > 0,05$) (рис. 3).

У дітей основної групи, у віці 12-14 років (табл.2), при гінгівіті легкого ступеня, індекс ОНІ-S дорівнював ($2,06 \pm 0,11$), що було в 3,0 рази більше, стосовно даних у їх однолітків у групі порівняння ($(0,68 \pm 0,12)$, $p < 0,01$). При гінгівіті середнього ступеня, у даному віковому інтервалі, в

Таблиця 1

Структура індексу Гріна-Вермільйона у дітей груп дослідження

Індекс ОНІ-S	Основна група (n=108)	Порівняльна група (n=83)	Контрольна група (n=30)
Debris – індекс (зубний наліт)	$1,74 \pm 0,18$ $p < 0,05$; $p_1 < 0,01$	$1,18 \pm 0,19$ $p_1 > 0,05$	$0,95 \pm 0,11$
Calculus – індекс (зубний камінь)	$1,25 \pm 0,12$ $p < 0,01$; $p_1 < 0,01$	$0,54 \pm 0,12$ $p_1 < 0,05$	$0,21 \pm 0,09$
Разом	$2,99 \pm 0,30$ $p < 0,05$; $p_1 < 0,01$	$1,72 \pm 0,31$ $p_1 > 0,05$	$1,16 \pm 0,20$

p – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи

p₁ – достовірна різниця значень стосовно даних контрольної групи

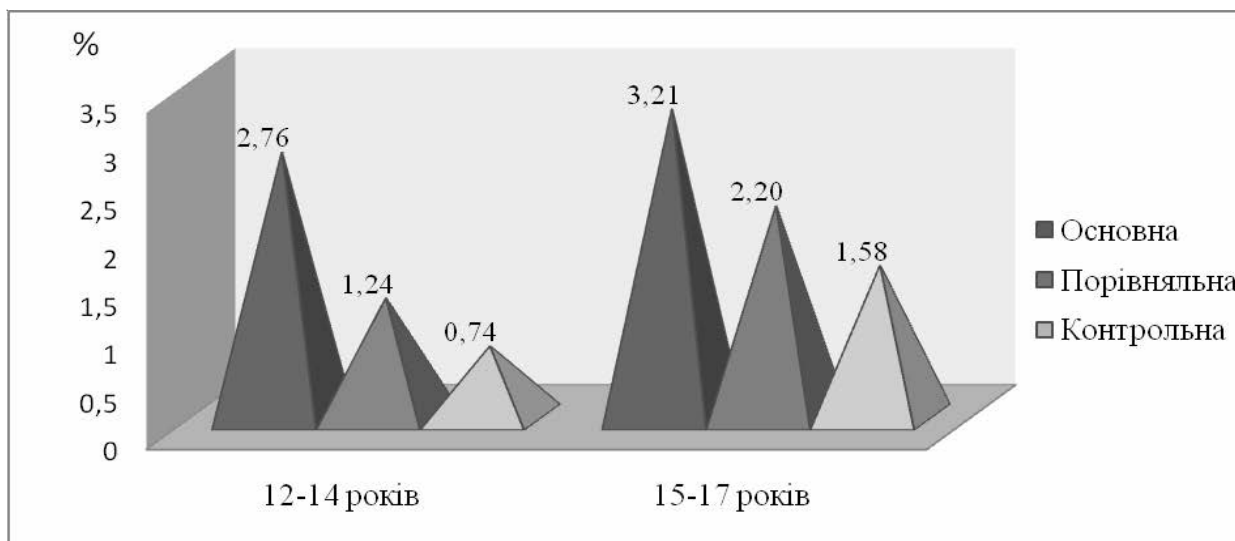


Рис. 3 - Динаміка індексу ОНІ-S у дітей груп дослідження залежно від віку

Таблиця 2

Показники індексу ОНІ-S у групах дослідження залежно від віку та ступеня тяжкості ХКГ

Ступінь тяжкості ХКГ	Основна група		Порівняльна група	
	12-14 років	15-17 років	12-14 років	15-17 років
	ОНІ-S, %	ОНІ-S, %	ОНІ-S, %	ОНІ-S, %
Легкий ступінь	2,06±0,11 P	2,81±0,12 P	0,68±0,12	1,20±0,11
Середній ступінь	2,88±0,12 P	3,21±0,11 P	1,80±0,11	2,56±0,12
Тяжкий ступінь	3,36±0,15 P	3,63±0,12 P	-	2,87±0,12

$p < 0,01$ – достовірна різниця значень стосовно даних порівняльної групи

осіб основної групи індекс ОНІ-S складав (2,88±0,12), що було в 1,6 раза більше, стосовно даних їх однолітків у групі порівняння ((1,80±0,11), $p < 0,01$). При важкому ступені ХКГ, у дітей основної групи індекс ОНІ-S дорівнював (3,36±0,15).

У підлітків 15-17 років основної групи, при легкому ступені гінгівіту, індекс ОНІ-S складав (2,81±0,12), що було у 2,3 раза більше, стосовно відповідного значення у підлітків групи порівняння ((1,20±0,11), $p < 0,01$). При середньому ступені ХКГ, у даній віковій категорії, в осіб основної групи індекс ОНІ-S складав (3,21±0,11), що було в 1,25 раза більше, стосовно відповідних значень у групі порівняння (2,56±0,12). При важкому ступені хронічного катарального гінгівіту, у підлітків основної групи значення індексу ОНІ-S перевищували аналогічні у порівнянні в 1,2 рази ((3,63±0,12) проти (2,87±0,12) відповідно, $p < 0,01$).

У середньому, у дітей основної групи, при легкому ступені ХКГ, індекс ОНІ-S зі значенням (2,43±0,11) був у 2,5 раза більше, стосовно відповідних значень у групі порівняння ((0,94±0,11),

$p < 0,01$). При гінгівіті середнього ступеня, в оглянутих основної групи, індекс ОНІ-S був в 1,4 раза вище, стосовно отриманих даних у порівнянні ((3,04±0,11) проти (2,18±0,11), $p < 0,01$). При важкому ступені ХКГ, у пацієнтів основної групи, превалювання індексу ОНІ-S було в 1,2 раза більше стосовно значень порівняльної групи ((3,49±0,14) проти (2,87±0,12), $p < 0,01$).

Висновок

Проведене дослідження показало, що вихідний рівень гігієни порожнини рота у дітей з ДЦП відповідає незадовільному та поганому у всіх вікових групах. З поглибленням запальних процесів у тканинах пародонта, значення гігієнічного індексу ОНІ-S збільшувалися в обох групах дослідження, однак, у дітей з ДЦП цей процес носив більш виражений характер. Дані тенденції можливо пояснити не тільки недостатньою гігієною ротової порожнини, але і наявністю у дітей з ДЦП м'язових атрофій (рук), або інтелектуального недорозвинення.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки в наміченому науковому аспекті.

Література. 1. Белоклицкая Г.Ф. Клинические методы обследования больных с заболеваниями тканей пародонта / Г.Ф. Белоклицкая // Дентальные технологии. - 2003. - №5(13). - С. 15-18. 2. Вишняк Г.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтит, пародонтит) / Г.Н. Вишняк. - К., 1999. - 216 с. 3. Виноградова Т.Ф. Заболевания пародонта и слизистой оболочки полости рта у детей / Т.Ф. Виноградова, О.П. Максимова, Э.М. Мельниченко. - М.: Медицина, 1983. - 208 с. 4. Каладзе Н.Н. Факторы риска нарушения структурно-функционального состояния костной ткани у детей, больных детским церебральным параличом / Н.Н. Каладзе, А.В. Чумак // Таврический медико-биологический вестник. - 2006. - Т.9. - №2. - С. 53-61. 5. Профилактика и лечение заболеваний пародонта - необходим системный подход / Н.Н. Аболмасов, В.Р. Шашмурина, И.А. Адаева // Российский стоматол. журнал. - 2002. - №1. - С. 41-42. 6. Роль перинатальных факторів у виникненні уражень нервової системи у новонароджених / В.Ф. Лобода, Г.А. Павлишин, М.Н. Свірська // Укр. вісн. психоневрології. - 1995. - т.3. - Вип. 317. - С. 106-107. 7. Состояние полости рта у детей с пороками ЦНС и опорно-двигательного аппарата врожденного и наследственного характера (ДЦП, спинномозговими грыжами, миопатиями) / В.В. Корчагина, С.В. Дьякова, Е.Т. Лилина // Стоматология. - 1996. - №6. - С. 39-44. 8. Ткаченко С.К. Вплив перинатальної патології на розвиток плода та новонародженого / С.К. Ткаченко // В. кн. Медицина дитинства. - К.: Здоров'я. - 1997. - т.1. - С. 190-195.

ИНДЕКСНАЯ ОЦЕНКА ГИГИЕНИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Ю.Б. Боднарук

Резюме. В работе представлены результаты обследования 108 детей в возрасте 12-17 лет, больных детским церебральным параличом и 83 их одногруппников без сопутствующей соматической патологии. Выявлена тенденция к росту показателей гигиенического индекса Грин-Вермиллиона у детей с ДЦП относительно соответствующих данных группы сравнения, в зависимости от возраста и степени тяжести ХКТ.

Ключевые слова: гигиена полости рта, гигиенический индекс, детский церебральный паралич, дети.

INDEX ESTIMATION OF HYGIENIC STATE OF THE ORAL CAVITY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

Y.B. Bodnaruk

Abstract. The work presents the results of a survey of 108 children aged 12-17 years with cerebral palsy and 83 children of the same age without concomitant somatic pathology. The tendency to increased of indicators hygienic index-green-Vermilion in children with cerebral palsy relative to appropriate comparison data, depending on the age and severity CCG was revealed in this study.

Key words: oral hygiene, hygiene index, cerebral palsy, children.

Ivano-Frankivsk National Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.23-27.

Надійшла до редакції 15.09.2014

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

© Ю.Б. Боднарук, 2014

УДК 547.77'575'495.6:615.33:616-092.4

І.П. Бурденюк,

М.К. Братенко,

М.М. Барус,

В.Ф. Мислицький,

К.Г. Тащук

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: синтетичні хіміо-
терапевтичні препарати, похідні
піразолу, живильні середовища
м'ясо-пептонний бульйон (МПБ),
інгібуючі концентрації мінімальна
бактеріостатична (МБСК),
мінімальна бактерицидна (МБЦК),
тест-культури мікроорганізмів,
серійні розведення препаратів.

АНТИМІКРОБНА АКТИВНІСТЬ ТА СПЕКТР АНТИМІКРОБНОЇ ДІЇ ДЕЯКИХ НОВИХ СИНТЕТИЧНИХ СПОЛУК ПОХІДНИХ ПІРАЗОЛУ ЗІ СТРУКТУРНИМ ВМІСТОМ У МОЛЕКУЛАХ ГІДРОКСИМЕТИЛЬНОЇ ТА УРЕЇДНОЇ УГРУПУВАНЬ IN VITRO

Резюме. Проведено дослідження *in vitro* біологічної активності та спектру антимікробної дії відносно грампозитивних та грамнегативних тест-культур бактерій і грибів десяти вперше синтезованих оригінальних хімічних препаратів. Сполуки відносяться до похідних піразолу, що містять у своїй структурі гідроксиметильну та уреїдну групи.

Вступ

Широке застосування антибіотиків та анти-
мікробних хіміотерапевтичних препаратів у
лікувальних закладах різних країн світу привело
до появи та широкого розповсюдження стійких до
дії антисептиків штамів мікроорганізмів [13].

Резистентність до антимікробних препаратів,
яка негативно впливає на результати лікування
хворих, є актуальною проблемою для всіх країн
[14]. Аналогічна ситуація спостерігається також і
в Україні [15].

Останнім часом у світі спостерігається ріст
антибіотикорезистентних штамів як патогенних,
так і умовно патогенних мікроорганізмів, які є
одним із провідних збудників нозокоміальних гній-
но-запальних інфекцій [5].

Стійкі до дії антибіотиків мікроорганізми воло-
діють підвищеною вірулентністю, а викликані
ними захворювання характеризуються тяжким
перебігом, погано піддаються лікуванню. Це
свідчить про те, що для організації та проведення
ефективних засобів боротьби з інфекціями, викли-
каними резистентними мікроорганізмами, до
уваги слід брати не лише раціональні методи
хіміотерапії існуючими лікарськими засобами,
але й проводити постійний пошук високоефек-
тивних антисептичних лікарських препаратів.

Відомо, що функціональні похідні піразолу з
вмістом у своїй структурі гідроксиметиленової
або уреїдної групи належать до синтетично ціка-
вих біологічно важливих сполук. Особисто 4-
гідроксиметилпіразолу проявляють виражену ан-
тиневрологічну дію [6], а також використовуються
як синтетичні блоки для дизайну нестероїдних

протизапальних засобів [19] та антинеоплас-
тичних агентів [1].

У свою чергу, 3-уреїдопіразолу характери-
зуються протипухлинними [17], протизапальними
властивостями [7, 8] і схильністю до інгібування
деяких видів кіназ [2, 9]. Крім цього вони зна-
ходять застосування як попередники при отри-
манні фармакологічно цінних піразоло піримідинів
[2,3,4].

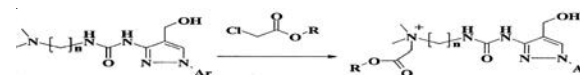
Таким чином, з врахуванням цих даних вини-
кає питання доцільності синтезу нових структур
піразольного типу, які одночасно вміщують наз-
вані фрагменти в якості потенційних біоактивних
сполук з дослідженням їхньої антимікробної ак-
тивності і спектра антимікробної дії [12, 16].

Мета дослідження

Дослідити міру антимікробної активності та
спектр антимікробної дії вперше синтезованих
хімічних сполук похідних піразолу з вмістом у
структурі молекул гідроксиметильної та уреїдної
груп на культурах музейних штамів мікрооргані-
змів. Визначити ступінь виснаженості сполук
при повторному внесенні тест-культур в живильні
розчини з препаратами та залежність "антимік-
робна активність - структура" досліджуваних со-
лей.

Матеріали і методи

З метою пошуку біологічно активних і мало-
токсичних антимікробних хімічних препаратів на



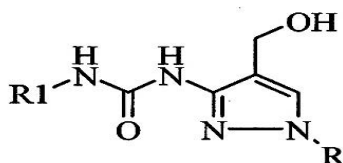
основі піразолу, сечовини, які містили диметиламіногрупу, були кватеризовані алкіловими ефірами хлороцтової кислоти у відповідні солі. Отримані солі є водорозчинними і виявили високу бактеріостатичну та бактерицидну дію.

Загальна структурна формула, хімічна будова

радикалів досліджуваних сполук приведені в таблиці 1. При звичайних умовах досліджувані солі являють собою милоподібні речовини, які добре розчиняються у воді та 0.82 % розчині хлориду натрію.

Таблиця 1

Загальна структурна формула та хімічна будова радикалів досліджуваних сполук



№	R1	R	Формула
1		-CH ₃	C ₃₃ H ₄₄ ClN ₃ O ₄ 518.2
2		-CH ₃	C ₂₉ H ₄₄ ClN ₃ O ₄ 490.15
3		-C ₆ H ₅	C ₂₉ H ₄₀ ClN ₃ O ₄ 510.14
4		-C ₆ H ₅	C ₂₉ H ₄₀ ClN ₃ O ₄ 552.22
5		-C ₆ H ₅	C ₃₃ H ₅₄ ClN ₃ O ₄ 608.33
6		-CH ₃	C ₂₈ H ₄₀ ClN ₃ O ₄ 504.17
7		-CH ₃	C ₂₈ H ₄₄ ClN ₃ O ₄ 476.15
8		-C ₆ H ₅	C ₃₂ H ₅₂ ClN ₃ O ₄ 580.27
9		-C ₆ H ₅	C ₃₁ H ₅₂ ClN ₃ O ₄ 496.11
10		-C ₆ H ₅	C ₃₅ H ₄₈ ClN ₃ O ₄ 566.24

Для дослідження антимікробної активності синтезованих препаратів застосовано методику двократних послідовних серійних розведень сполук у рідких живильних середовищах [3]. Використано різні живильні середовища в залежності від видів тест-культур мікроорганізмів. Для більшості невимоглих грампозитивних і грамнегативних бактерій брали 1% м'ясо-пептонний бульйон (МПБ рН 7.2-7.3); для стрептококів - 1% цукровий МПБ, а для дріжджеподібних грибів роду *Candida*-рідке середовище Сабуро (рН-6.8).

Виснажуваність бактеріальної активності препаратів при повторному контакті з інфекційним матеріалом досліджували за класичною методикою, запропонованою А. Cantor, М. Shelanski [18]. Для цього до 10 мл досліджуваного препарату певної концентрації (0,01 %) додавали 0.1 мл двохмільярдного завису добової агарової культури золотистого стафілококу з інтервалом 10 хвилин; через хвилину після кожного додавання робили висів 0.1 мл суміші дезінфектанта з мікробною суспензією в 10,0 мл цукрового м'ясопептонного бульйону з нейтралізатором. Посіви інкубували в термостаті при 37°C протягом семи

днів. Активність препарату оцінювали за максимальною кількістю додавань мікробного завису, що не дали росту видимого мікроорганізму в живильному середовищі. Результати дослідів враховували через 18-24 години термостатування при 37°C. Останнє розведення, при якому не відмічався видимий ріст культури, приймали за мінімальну бактеріостатичну концентрацію препарату.

Обговорення результатів дослідження

Результати дослідження антимікробної активності функціональних похідних піразолу, в структурі яких містяться гідроксиметильні та уреїдні групи, відносно окремих тест-культур грампозитивних та грамнегативних бактерій і грибів, представлені в таблиці 2:

Аналізуючи приведені в таблиці 2 дані слід відмітити наявність антимікробної активності і широкого спектру дії у кожній з досліджуваних сполук. У порівнянні більш висока чутливість до інгібуючої дії препаратів відмічається у грампозитивних мікроорганізмів, особливо в кокової групи бактерій. Мінімальні, інгібуючі ріст тест-

Таблиця 1

Антимікробна активність та спектр антимікробної дії досліджуваних сполук *in vitro*

№	Тест-культури досліджуваних мікроорганізмів													
	Інгібуючі ріст мікроорганізмів концентрації препаратів (в ммоль/л)													
	Staphylococcus aureus		Streptococcus pyogenes		Escherichia coli		Proteus vulgaris		Pseudomonas aeruginosa		Bacillus anthracoides		Candida albicans	
	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК	МБсК	МБцК
1	0.241	0.482	0.121	0.241	0.482	0.965	0.965	1.930	0.482	0.965	0.241	0.482	0.121	0.241
2	0.255	0.510	0.128	0.255	1.020	2.040	2.040	2.040	1.020	2.040	0.510	1.020	0.255	0.510
3	0.490	0.980	0.245	0.490	1.960	1.960	1.960	1.960	1.960	1.960	0.490	0.980	0.245	0.490
4	0.028	0.057	0.007	0.014	0.113	0.226	0.226	0.453	0.226	0.905	0.113	0.226	0.057	0.113
5	1.644	1.644	0.822	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	1.644	0.822	1.644	0.822	1.644
6	0.496	0.992	0.248	0.496	0.992	1.983	1.983	1.983	1.983	1.983	0.496	0.992	0.248	0.496
7	0.131	0.263	0.066	0.131	0.525	1.050	0.525	2.100	0.525	2.100	0.253	0.525	0.263	Г 0.525
8	0.054	0.108	0.013	0.027	0.108	0.215	0.215	0.862	0.215	0.862	0.215	0.431	0.215	0.431
9	0.126	0.252	0.063	0.126	0.504	500,0	0.504	1.008	0.504	1.008	0.252	0.504	0.252	0.504
10	0.221	0.442	0.110	0.221	0.883	1.766	1.766	1.766	1.766	1.766	0.442	0.883	0.442	0.883

культур β-гемолітичного стрептокока та стафілокока концентрації сполук знаходилися в межах 0.007-0.014 ммоль/л. Культура дріжджоподібних грибів роду *Candida* проявляла дещо меншу чутливість до дії досліджуваних похідних піразолу. Мінімальні фангистатичні концентрації препаратів відповідали 0.054-0.992 ммоль/л.

Слід відмітити чутливість вегетативної форми споруутворюючого тест-мікроорганізма - антракоїдної бацили, для якої бактеріостатична дія препаратів не перевищувала 0.992 ммоль/л.

Значно нищу інгібуючу активність проявили досліджувані солі відносно грамнегативних бактерій ентеральної групи - ешеріхій, протеїв та псевдомонад. Мінімальні пригнічуючі ріст цих мікроорганізмів концентрації сполук становили 0.113-1.766 ммоль/л.

Отримані результати прояву антимікробної активності досліджуваних препаратів щодо грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів узгоджуються з літературними даними ряду авторів [10]. Така закономірність властива як похідним піразолу, так і похідним моно- та біс-четвертинним амонієвим та фосфонієвим солям (препарати декамін, етоній, декаметоксин), що знайшли широке застосування в медицині та ветеринарії [11].

Вірогідно взаємодіючи з трьохшаровою рихлою, пронизаною поринами, глікопротеїновою клітинною оболонкою грампозитивних мікроорганізмів, катіоніти даних класів хіміопрепаратів шляхом полегшеної дифузії з розчинів проникають в параплазматичний простір цих мікроорганізмів і, взаємодіючи з ферментними системами мезосом цитоплазматичної мембрани, пригнічують процеси метаболізму мікробних клітин.

Ліпополісахаридним клітинним оболонкам грамнегативних бактерій у більшій мірі властива гідрофобність і, володіючи значно нижчим коефіцієнтом дифузії, вони проявляють стійкість до інгібуючої дії антисептичних препаратів.

Антимікробна активність досліджуваних сполук різна і залежить від хімічної будови речовин. Структури досліджуваних препаратів відрізняються лише:

1) довжиною алкоксиацетильного фрагмента біля амонійного центру;

2) природою радикала в 1-му положенні піразольного центру;

3) довжиною алкільного радикала між амонієм та уреїдним атомами нітрогену.

Аналіз залежності "структура - активність" дозволяє зробити наступні висновки. Найбільший вплив на активність має довжина алкоксиацетильного фрагмента, причому найвищою активністю для всіх видів мікроорганізмів володіють сполуки з кількістю атомів карбону алкоксильного радикала рівного десяти. Також сполуки з фенільним радикалом в положенні 1-піразольного ядра мають значно вищу активність, ніж сполуки з метильним радикалом.

Що стосується довжини алкільного радикала між атомами азоту, то вона практично не впливає на активність сполук.

Позитивним в характеристиці різних класів антимікробних хіміопрепаратів є здатність їх розчинів багаторазово згубно діяти на мікроорганізми, нейтралізуючи протидію захисних факторів бактерій. Дослідження міри виснаження антимікробної активності препаратів №4 та №8 при 10-ти разовому додаванні посівних доз культур золотистого стафілокока показали комунікативно високу бактерицидну активність препаратів табл. 3.

Отже, володіючи, згідно даних літератури, рядом корисних для медицини фармакологічних властивостей, а саме: антиневрологічною, антинеопластичною, протипухлинною та протизапальною діями і будучи попередниками при отриманні фармакологічно цінних піразолпіримідинів, досліджені сполуки, крім того, проявили в достатній мірі виражену антимікробну активність.

Таблиця 3

Бактерицидна активність 0.01% водних розчинів препарату при повторному контакті з інфекційним матеріалом

№ препаратів	Тест-мікроорганізм	Кількість повторних добавок мікроорганізмів	Наявність (+) або відсутність (-) росту тест-мікроорганізма
№4	<i>Staphylococcus aureus</i>	10	(-)
№8	<i>Staphylococcus aureus</i>	10	(-)

Виявлені позитивні властивості сполук цього класу вказують на доцільність подальшого синтезу нових похідних піразолу, відбору найбільш біоактивних сполук для їх поглибленого вивчення.

Висновки

1. Функціональні похідні піразолу з вмістом у структурі молекул гідроксиметиленової або уреїдної угруповань володіють вираженою активністю та спектром антимікробної дії *in vitro*.

2. Антибактеріальна і антигрибкова активність препаратів залежать як від виду тест-мікроорганізму, так і від хімічної будови досліджуваних сполук.

Перспективи подальших досліджень

Зважаючи на корисні фармакологічні властивості похідних піразолу з вмістом у структурі молекул гідроксиметильних груп та похідних уреїдопіразолів, володіючих антинеопластичними, протизапальними, антиневрологічними властивостями, здатністю інгібувати певні види кіназ, а також виявлені в даній роботі високу активність та широкий спектр антимікробної дії препаратів доцільним є подальше поглиблене дослідження даного класу сполук і їхніх аналогів.

Література. 1. Andersan W. K., Janes A. N. J. *Mad. Chem.* 27.1559 (1984). 2. Anikin V., Gantla V. P., Greguz V. E., Jiang L., Liu Y., Me Gee D. P. C., Mikel C. C., Pickent J. C., Webb T. R., Cheug J., Zhu T., Kadushkin A., Zaruly S., Chuchalowski A., Me Grath D. E., Sviridov. *Pat WO 2007056155*. 3. Ведьмины Е. А., Фурер Н. М. *Лабораторные исследования антибиотиков/Руководство по микробиологии, клиника и эпидемиология инфекционных болезней//Изд-во "Медицина", М., 1964. Т. 4, 602-625.* 4. Hirota K., Sajiki H., Isabe Y., Ohba Y., Morita H., Takatu h., Chibo N. *US Pat. 5849779*. 5. European Centre for Disease Prevention and Central (2007). *The European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS) Annual Report 2007* ([www.rivm.nl/earss/\(images\)EARSS%202007-FINAL-tcm61-55933.pdf](http://www.rivm.nl/earss/(images)EARSS%202007-FINAL-tcm61-55933.pdf)). 6. Jamieson C., Maclean L. K. F., Brown C. J., Campbell R. A., Gillen K.L., Gillespie L., Kazemier B., Kiczam M., Lamont Y., Lyans A., Moir E., Mazzaw L.A., Pantling L., Rankovic Z., Smith L., Bioorg. Med. Chem. Lett., 21, 805 (2011). 7. Clare M., Fletcher T. R., Hamper B. C., Hanson G. A., Heier R. F., Huang H., Lennon P., Oburn D. S., Redding M. T., Stealay M. A., Woltson S. G. J. Xie. *Pat. WO 200537797*. 8. Nakayama T., Kena K., Nomoto Y., Matsumoto Y., Yano H., Nakanishi S., Kotaro T., Kusaki H., *Pat. EP 1637532*. 9. Nauen D., Kelly H., Moffett K., Michelotti E. L., Lui B., *US Pat. 2001041642*. 10. Пат. 89004 Україна МПК (2009) С2С07В231/00. Спосіб одержання 1-акрил-3,4-піразол-дикарбонових кислот/Вовк М. В., Братенко М. К., Барус М. М. *інститут органічної хімії НАН України. - № 200813927; заявл. 03.12.2008; опубл. 12.10.2009, Бюл. №19.* 11. Палий Г. К., Троян Г. А., Денисенко В. П., Невская Т. Л. *Изучение ан-тимикробных и фармакологических свойств аммониевых солей, производных гекса- и гептаметилендиаминна//Сб. Антибиотика, Киев, 1967. - №2., С. 156-162.* 12. Палий Г. К., Удавицкая В. В., Лапушинский А. И., Бурденюк И. П. *Синтез и антимикробная активность производных циклогекса-на//Хим. фарм. журн. - 1970. - 1. - С. 17-20.* 13. Салманов А. Г., Хабзей М. К., Марієвський В.

Ф./Антибіотикорезистентність клінічних штамів *Escherichia coli* в хірургічних стаціонарах України у 2010 р.//Укр. мед. часопис, - 2011. - 4(84), - С.124-128. 14. Салманов А. Г., Марієвський В. Ф., Поліщук О. І., Покас О. В. *Порівняльний аналіз основних збудників інфекцій ділянки хірургічного втручання у стаціонарах м. Києва/Хірургія України. - 2009. -1(29). - С.30-35.* 15. Салманов А. Г., Марієвський В. Ф., Доан С. І. *Антибіотикорезистентність клінічних штамів Escherichia coli в хірургічних стаціонарах України у 2009 р.//Експеримент. і клініч. медицина. - 2010. - 3 (48). - С. 137-142.* 16. Братенко М. К., Барус М. М., Вовк М. В. *Полифункциональные пиразолы 6. удобный метод синтеза 1-арил/Н-пиразол-3,4-дикарбоновых кислот//ХГС. - 2010. - №2. - С.243-247.* 17. Cherrier M.-P., Parmantier E., Minaux H., Clerc F., Angouliant O., Brollo M., Schio L., *US Pat. 2009197866*. 18. Cantar A., Schelanski M. *Jodophor iodine sampoos//Sach. Casmet. Chem. 1956, 7, 419.* 19. Elkody M., Nieb K., Schaible M., Bauer J., Luderer S., Ambrosi G., Werz O., Laufer S. A., *J. Med. Chem., 55, 8958 (2012).*

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ И СПЕКТР АНТИМИКРОБНОГО ДЕЙСТВИЯ НЕКОТОРЫХ НОВЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРАЗОЛА СО СТРУКТУРНЫМ СОДЕРЖАНИЕМ В МОЛЕКУЛАХ ГИДРОКСИМЕТИЛЬНОГО И УРЕИДНОЙ ГРУППИРОВОК *IN VITRO*

И.П. Бурденюк, М.К. Братенко, М.М. Барус, В.Ф. Мыслицкий, К.Г. Ташук

Резюме. Проведено исследование *in vitro* биологической активности и спектра антимикробного действия в отношении грамположительных и грамотрицательных тест-культур бактерий и грибов, десяти впервые синтезированных оригинальных химических препаратов. Соединения относятся к производным пиразола, содержащих в своей структуре гидроксиметильную и уреидную группы.

Ключевые слова: синтетические химпрепараты, производные пиразола, питательные среды МПБ и МПА, ингибирующие концентрации МБСК, МБЦК, тест-культуры микроорганизмов, серийные разведения препаратов.

ANTIMIKROBIAL ACTIVITY AND SPECTRUM OF ANTIMIKROBIAL ACTION OF CERTAIN NEW SYNTHETIC COMBINATIONS PYRAZOLE DERIVATIVES WITH STRUCTURAL CONTENTS IN THE MOLECULES AND THE HYDROXYMETHYL AND UREID GROUPING *IN VITRO*

I.P. Burdenyuk, M.K. Bratenko, M.M. Barus, V.F. Myslitsky, K.G. Tashuk

Abstract. The investigation *in vitro* of biological activity and range of antimicrobial action against gram-positive and gram-negative test-cultures of bacteria and fungi, ten first synthesized original chemical drugs has been carried out. The compounds are derivatives of pyrazole containing in its structure hydroxymethyl and ureid group.

Key words: synthetic chemicals, derivatives of pyrazole, medium BCH and MPA, inhibiting concentration Mbsc, Mbck, the test-culture of microorganisms, the serial cultivation of drugs.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.28-32.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. І.І.Заморський

© *І.П. Бурденюк, М.К. Братенко, М.М. Барус,*

В.Ф. Мыслицкий, К.Г. Ташук, 2014

УДК 616.61-099-091-092.9:[546.57:544.777

*Л.І. Власик,**Н.Й. Андрійчук,**І.С. Давиденко*Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціОСОБЛИВОСТІ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ
ЗМІН У ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ ЩУРІВ
УНАСЛІДОК ПІДГОСТРОГО ВПЛИВУ
СРІБНИХ НАНОДЕКАЕДРІВ**Ключові слова:** наночастинки
срібла, патогістологічні
зміни, дозозалежність.**Резюме.** Проведена оцінка гістопатологічних змін у внутрішніх органах піддослідних тварин, що виникли внаслідок внутрішньоочеревинного введення розчину наночастинок срібла декаедричної форми упродовж 14 днів. В результаті експерименту відмічено дозозалежне оборотне набухання епітелію звивистих каналців нирок, гепатоцитів, ядер кардіоміоцитів, альтерацію епітелію бронхів різного калібру, повнокрів'я кровоносних судин у стінках респіраторних відділів легень, каріопікноз у нейронах кіркової речовини мозку. При чому, при введенні дози 1 мг/кг маси тіла патоморфологічні зміни виявлено лише в нирках щурів.**Вступ**

Одним з найбільш популярних об'єктів досліджень серед наноматеріалів є наночастинки срібла (НЧС). Це пов'язано з активним використанням наносрібла у виробництві предметів широкого вжитку [1, 3]. Чисельні дослідження вказують, що токсичність срібла у формі наночастинок вище, ніж у вигляді суцільних фаз, у зв'язку із здатністю проникати в незміненому вигляді через клітинні бар'єри, а також через гематоенцефалічний бар'єр в центральну нервову систему, циркулювати і накопичуватися в органах і тканинах. НЧС синтезують різних форм: наносфери, нанопризми та нанодротинки. У літературі описані дослідження гострої, підгострої та субхронічної токсичності наносрібла сферичної форми різних розмірів, введеного щурам, мишам або морським свинкам ін'єкційно, внутрішньошлунково, внутрішньоочеревинно, трансдермально та інгаляційно [1]. Виявлено розмірнозалежну [9], дозозалежну [6,10, 11] та статевозалежну [5, 7,8] кумуляцію срібла в тканинах внутрішніх органів щурів та мишей [4].

Незважаючи на широке застосування наносрібла в побуті, медицині та багатьох сферах промисловості, дослідження їх безпечності відстає в часі, бракує інформації щодо шкідливого впливу наночастинок срібла декаедричної форми.

Мета дослідження

Провести оцінку гістопатологічних змін у внутрішніх органах піддослідних тварин, що виникли внаслідок підгострого впливу *in vivo* НЧС декаедричної форми, отриманих методом фотостимульованого синтезу.

Матеріали і методи

Досліди проводили на 40 статевозрілих щурах з дотриманням вимог біоетики, відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2011), які узгоджені з положенням Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з дослідницькими та іншими цілями (Страсбург, 1986). Евтаназія тварин здійснювалася згідно з діючими рекомендаціями та етичними стандартами у стані наркозу згідно до закону України № 3447-1 від 21.02.2006 р. "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Чотирьом групам тварин (по 8 щурів у кожній) щоденно протягом 14 днів внутрішньоочеревинно вводили розчин НЧС в концентраціях 10, 5, 1 та 0,1 мг/кг. П'ята група - біологічний контроль. На 14 день тварин було виведено з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

Наносрібло отримували шляхом хімічного відновлення іонів Ag⁺ натрій боргідридом у присутності натрію цитрату та поліакрилової кислоти, далі здійснювали фотохімічний вплив матрицею світлодіодів з довжиною хвилі 470 нм [4]. Дослідження просвічувальної електронної мікроскопії показали, що отримані наноматеріали мають структуру пласких декаедрів з поперечним діаметром близько 45 нм та висотою 30-40 нм. Як стабілізатор використовували полівінілпіролідон.

Для світлооптичного дослідження при гістологічному дослідженні біоптати тканин серця, нирки, печінки, легень, головного мозку фіксували у 10% нейтральному формаліні. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином.

Обговорення результатів дослідження

Проведені патоморфологічні дослідження внутрішніх органів піддослідних тварин 4-ї (за дози 0,1 мг/кг) та 5-ї груп (контроль) свідчать про відсутність патологічних змін. В органах тварин 3-ї групи помітні слабко виражені зміни лише з

боку нирок. Водночас відмічені виражені дозозалежні зміни у внутрішніх органах тварин 1-ї (за дози 10 мг/кг) та 2-ї (5 мг/кг) груп, а саме в нирках, серці, печінці, легенях та головному мозку (табл. 1).

При патоморфологічному дослідженні вияв-

Таблиця 1**Кількісна патоморфологічна оцінка шкідливого впливу срібних нанодекандрів у щурів**

Доза НЧС, мг/кг	Нирки ¹	Печінка ²	Серце ³	Легені ⁴	Легені ⁵	Головний мозок ⁶
0,1	змін не виявлено	змін не виявлено	змін не виявлено	змін не виявлено	змін не виявлено	змін не виявлено
1	54,0±1,6%	змін не виявлено	змін не виявлено	змін не виявлено	змін не виявлено	змін не виявлено
5	90,0±1,3%	63,0±2,6%	16,0±1,1%	96,0±0,9%	80,0±3,6%	17,0±1,8%
10	92,0±0,9%	64,0±2,4%	22,0±1,2%	98,0±0,8%	84,0±3,7%	18,0±1,9%

Примітки:

1. Поширеність оборотного набухання епітелію звивистих каналців нирок, %
2. Поширеність оборотного набухання гепатоцитів, %
3. Поширеність набухання ядер кардіоміоцитів, %
4. Поширеність альтерація епітелію бронхів різного калібру, %
5. Поширеність повнокрів'я кровоносних судин в стінках респіраторних відділів легень, %
6. Поширеність каріопікнозу в нейронах кіркової речовини, %

лені дозозалежні зміни у нирках тварин 1-ї, 2-ї та 3-ї груп. Негативний вплив НЧС на ниркову тканину характеризується оборотним набуханням епітелію звивистих каналців. Це виражалось у тому, що поширеність оборотного набухання епітелію звивистих каналців нирок тварин 2-ї групи сягнула 90%, а 1-ї (за введення максимальної

доза) - на 2% більше (у т.ч. - гідропічне набухання 54±1,4% та 40±1,0%, гідропічна вакуолізація 36±1,4% та 52±1,0%) відповідно (рис. 1). У кірковій речовині нирок тварин 3-ї групи помітні менш виражені зміни: поширеність оборотного набухання епітелію звивистих каналців нирок зменшується майже вдвічі (у т.ч. - гідропічне

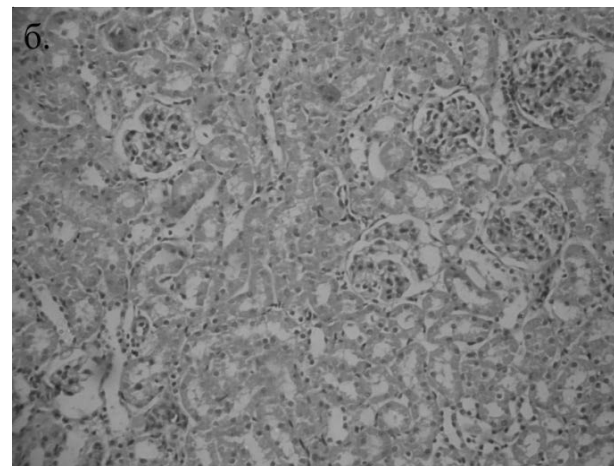
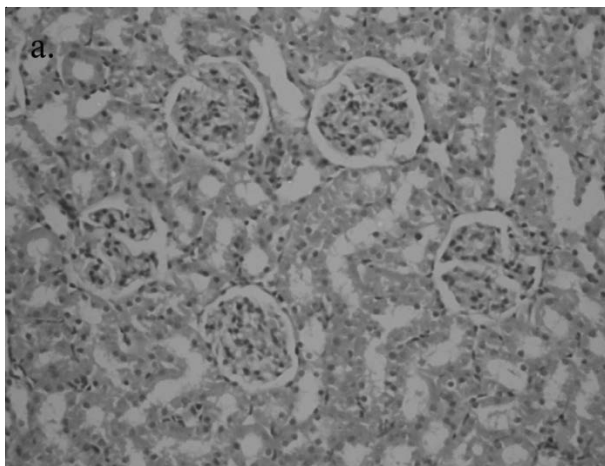


Рис. 1 (а.) та 2 (б.) група дослідження. Нирка щура. Мікрофотографія. Забарвлення

гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х

набухання 48±1,8%, гідропічна вакуолізація 6±1,8%). У ниркових клубочках, мозковій речовині та сосочку нирки у тварин жодної з груп морфологічних змін не виявлено.

Дослідження тканини печінки вказує на пошкодження органа у тварин 1-ї та 2-ї груп. Виявлено оборотне набухання гепатоцитів, в основному у вигляді гідропічного набухання з поши-

реністю понад 60% (рис. 2). Мало місце інтенсивне злушення ендотелію з денудацією поверхні кровоносних судин в портальних трактах та центральних венах. У 6±0,8% (1 група) та 5±0,9% (2 група) гепатоцитів відмічалися явища каріопікнозу, як прояву некротичних змін цих клітин.

Негативний дозозалежний вплив розчину НЧС на міокард виявлено при патогістологічному дос-

лідженні серця щурів 2-ї та 1-ї (рис. 3) груп, що характеризується набуханням ядер кардіоміоцитів з поширеністю 16-22% відповідно. Крім цього спостерігалось інтенсивне злушення ендотелію з денудацією поверхні кровоносних судин міокарда.

При забарвленні гематоксиліном і еозином зразків легень піддослідних тварин відмічена

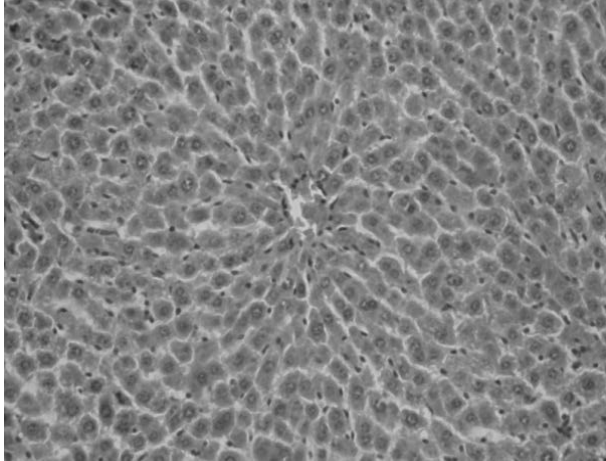


Рис. 2. I група досліджень. Печінка щура. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х

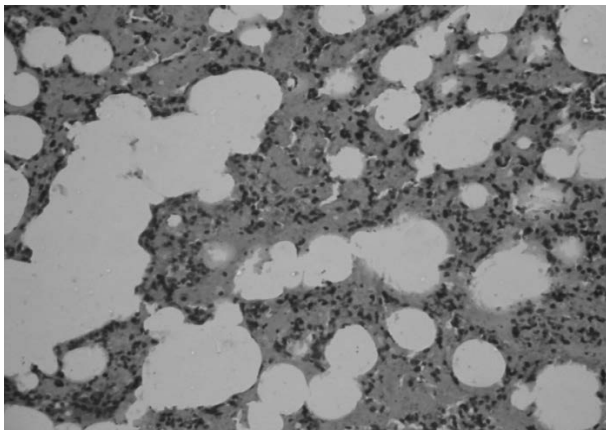


Рис. 4. I група досліджень. Легені щура. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х

Токсична дія НЧС виявлена і при патогістологічному дослідженні головного мозку тварин. Так, у щурів 2-ї та 1-ї груп спостерігався виражений спазм артеріол з розвитком періартеріолярного набряку. У нейронах кіркової речовини відмічався каріопікноз із поширенням на 17-18% нейронів відповідно.

Висновки

1. Внутрішньочеревне введення щурам упродовж 14 днів срібних нанодекандрів розміром 45 нм супроводжується дозозалежним оборотним набуханням епітелію звивистих каналців нирок, гепатоцитів, ядер кардіоміоцитів, альтерацією

альтерацією епітелію бронхів різного калібру у вигляді дистрофії або некрозу у щурів 1-ї (рис.4) та 2-ї груп. При чому, альтерація поширювалася на 98% епітеліоцитів бронхів у тварин 1-ї групи, на 2% менше у тварин 2-ї групи. Крім цього, у стінках респіраторних відділів легень відмічалось виражене повнокров'я кровоносних судин, яке сягало 84% у тварин 1-ї групи та із зниженням дози НЧС зменшувалося на 4% у тварин 2-ї групи.

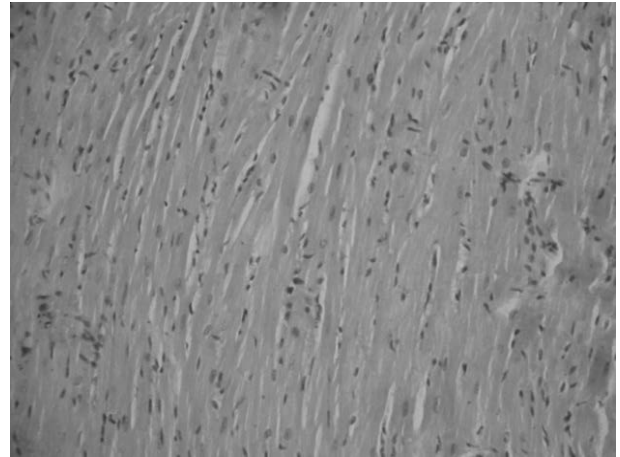


Рис. 3. I група досліджень. Серце щура. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х

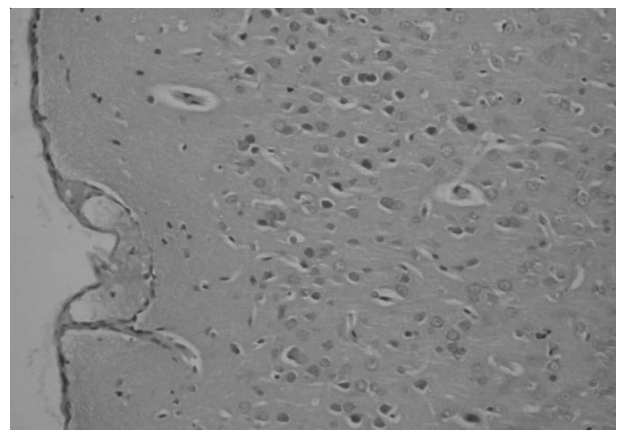


Рис. 5. I група досліджень. Головний мозок щура. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х

епітелію бронхів різного калібру, повнокров'ям кровоносних судин у стінках респіраторних відділів легень, каріопікнозом у нейронах кіркової речовини мозку.

2. При введенні дози 1 мг/кг маси тіла патоморфологічні зміни виявлено тільки в нирках.

Перспективи подальших досліджень

Одержані дані щодо впливу НЧС на внутрішні органи обґрунтовують необхідність проведення подальших наукових досліджень токсичної дії НЧС різної форми, а також пошуку шляхів нейтралізації їх негативного впливу на організм.

Література. 1. Бойчук Т.М. До проблеми оцінки

токсичності наночастинок срібла / Т. М. Бойчук, Н. Й. Андрійчук, Л. І. Власик // Клініч. та експерим. патол. - 2012. - Т. XI, №4(42). - С. 151-158. 2. Іліка А.І. Фотостимульоване відновлення йонів Аргентуму з утворенням декадричних наночастинок / А.І. Іліка, І.А. Чікірка, Ю.Б. Халавка // Науковий вісник Чернівецького університету. - 2011. - Вип. 555.: Хімія. - С. 40-43. 3. Проданчук Н.Г. Нанотоксикологія: состояние и перспективы исследований / Н. Г. Проданчук, Г.М. Балан // Современные проблемы токсикологии. - 2009. - № 3-4. - С. 4-20. 4. Acute toxic effects and gender-related biokinetics of silver nanoparticles following an intravenous injection in mice / Y. Xue, S. Zhang, Y. Huangal. // Journal of Applied Toxicology. - 2012. - № 32. - P. 890-899. 5. In vivo Genotoxicity of Silver Nanoparticles after 90-day Silver Nanoparticle Inhalation Exposure / J. S. Kim, J. H. Sung, J. H. Ji // Safety and Health at Work. - 2011. - Vol. 2. - P. 34-38. 6. Lung Function Changes in Sprague-Dawley Rats After Prolonged Inhalation Exposure to Silver Nanoparticles / J. H. Sung, J. H. Ji, J. U. Yun et al. // Inhalation Toxicology. - 2008. - Vol. 20. - P. 567-574. 7. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles / J. H. Jung, J. H. Ji, J. D. Park [et al.] // Toxicological Science. - 2009. - Vol. 108 (2). - P. 452-461. 8. Subchronic oral toxicity of silver nanoparticles / Y. S. Kim, M. Y. Song, J. D. Park [et al.] // Particle and Fibre Toxicology. - 2010. - Vol. 7 (20). - P. 1-12. 9. The kinetics of the tissue distribution of silver nanoparticles of different sizes / D. P. K. Lankveld, A. G. Oomen, P. Krystek [et al.] // Biomaterials. - 2010. - No 31. - P. 8350-8361. 10. Twenty-Eight-Day Inhalation Toxicity Study of Silver Nanoparticles in Sprague-Dawley Rats / Jun Ho Ji, Jae Hee Jung, Sang Soo Kim [et al.] // Inhalation Toxicology. - 2007. - No. 19. - P. 857-871. 11. Twenty-Eight-Day Oral Toxicity, Genotoxicity, and Gender-Related Tissue Distribution of Silver Nanoparticles in Sprague-Dawley Rats / Y. S. Kim, J. S. Kim, H. S. Cho [et al.] // Inhalation Toxicology. - 2008. - Vol. 20. - P. 575-583.

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ КРЫС ВСЛЕДСТВИЕ ПОДОСТРОГО ВЛИЯНИЯ СЕРЕБРЯННЫХ НАНОДЕКАЭДРОВ

Л.И. Власык, Н.Й. Андрійчук, І.С. Давиденко

Резюме. Проведена оценка гистопатологических изменений в внутренних органах подопытных животных, возникших вследствие внутрибрюшинного введения раствора наночастиц серебра в форме декаэдра на протяжении 14 дней. В результате эксперимента отмечено дозозависимое обратное набухание эпителия извилистых канальцев почек, гепатоцитов, ядер кардиомиоцитов, альтерацию эпителия

bronхов разного калибра, полнокровие кровеносных сосудов в стенках респираторных отделов легких, карнопикноз в нейронах коркового вещества мозга. При чем, при введении дозы 1 мг/кг массы тела патоморфологические изменения обнаружено только в почках крыс.

Ключевые слова: наночастицы серебра, патоморфологические изменения, дозозависимость.

PECULIARITIES OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN INTERNAL ORGANS OF RATS AS A RESULT OF SUBACUTE EFFECT OF SILVER NANODECAHEDRONS

L.I. Vlasyk, N.J. Andriychuk, I.S. Davydenko

Abstract. The properties of nanoparticles that effect toxicity include: chemical composition, size, solubility, shape, surface area, surface charge and so on. Almost all toxicological experiments dealing with nanoparticles describe the total ingested, inhaled or dermally applied dose of spherical silver nanoparticles. Current in vivo studies have shown that it was detected the shape-, dose- and gender-related accumulation of silver in tissues of internal organs of rats. Despite the importance of silver nanoparticles in consumer products and clinical applications, relatively little is known regarding nanosilver toxicity and its associated risks, especially it regards to decahedron-shape silver nanoparticles. That is why the assessment of pathomorphological changes in internal organs of experimental animals due to fourteen-day intraperitoneal injections of decahedron-shape silver nanoparticles was carried out. As the result of the experiment it was observed the dose-related reverse swelling of the epithelium of kidney's convoluted tubules, hepatocytus, cardiac hystiocytus nucleus, alteration of the epithelium of bronchi, plethora of blood vessels of lung's respiratory parts, neurons cariopicnosis of cortical substance of the brain. Moreover, pathomorphological changes were found only in rat kidneys at introduction of 1 mg/kg dose.

Key words: silver nanoparticles, pathomorphological changes, dose-relation.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №3 (49). - P. 33-36.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф.

© Л.І. Власик, Н.Й. Андрійчук, І.С. Давиденко, 2014

УДК 616.53-00225-08-036.82:[616.523+616.33-002.4]

Н.О. ВолошинаБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
НА ВУГРИ ВУЛЬГАРНІ НА ТЛІ
ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА
ІНФЕКЦІЇ ВІРУСІВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ****Ключові слова:** вульгарні вугри,
гелікобактерна інфекція, вірус
простого герпесу, лікування.**Резюме.** Наведені результати комплексного лікування хворих (n=134) на вугри вульгарні на тлі гелікобактерної інфекції та вірусів простого герпесу. Установлено, що призначення хворим на акне із гелікобактерною інфекцією засобів антигелікобактерної терапії з наступною імунореабілітацією тималіном суттєво покращує віддалені результати їх лікування. Застосування хворим на акне з реактивацією інфекції вірусу простого герпесу (типу 1/2) антивірусного засобу (інозину пранобексу) та тималіну покращує результати їх комплексного лікування при збереженні більш високого ризику рецидивів дерматозу порівняно з коморбідною Нр-інфекцією, що обґрунтовує більш тривалі курси антивірусної та імунomodуючої терапії таких хворих.**Вступ**

Оптимізація лікування хворих на вугри вульгарні (акне) є однією з актуальних та складних задач сучасної дерматології, що зумовлено високим рівнем захворюваності на акне, частими й тривалими рецидивами дерматозу, які супроводжуються зниженням дієздатності та погіршенням якості життя пацієнтів [1, 7, 8].

Причинами більш тяжкого клінічного перебігу акне на сучасному етапі вважають дисгормональні порушення підліткового та юнацького віку, наявність супутньої патології гепатобіліарної системи й кишечника, зміни мікробіоценозу шкіри, метаболічні та імунні розлади тощо [1, 8]. В останні роки є окремі повідомлення про роль супутньої гелікобактерної інфекції системи травлення у патогенезі акне [11, 12]. Водночас відзначають істотне значення вторинного імунodefіцитного стану організму за дії численних екзогенних та ендогенних чинників, які є причиною недостатніх результатів лікування акне й зростання частоти їх рецидивів, що обґрунтовує необхідність встановлення причин формування у хворих вторинного імунodefіцитного стану, зокрема визначення ролі інфекційних чинників, у тому числі й герпес-вірусної інфекції [2, 3, 4, 6].

Серед групи вірусних інфекцій віруси простого герпесу першого та другого типів [ВПГ 1/2] є найбільш поширеними, а їх клінічні прояви у дорослих осіб є, як правило, прихованими або малосимптомними типу таких неспецифічних ознак як синдром хронічної втоми, субфебрилітет неясного походження, міальгії, астено-депресивні прояви тощо [2, 10, 14]. Сучасні дослідження ві-

чизняних імунологів свідчать про наявність помірного, однак прогресуючого, популяційного зниження системного імунітету як причини частішого інфекційних процесів, а також більш агресивного перебігу герпес-вірусної інфекції [2, 4, 10]. При цьому встановлено, що інфекція ВПГ 1/2 часто маскується симптоматикою інших захворювань людини та нерідко виступає як тригер їх загострень, чи зумовлює торпідний характер перебігу та зниження результатів їх лікування [4].

Новітні досягнення в герпетології та імунології [3, 4] вказують на необхідність раннього виявлення фази реактивації вірусів простого герпесу з метою проведення активної противірусної та імунomodуючої терапії в складі комплексного лікування різних патологічних процесів, у тому числі й в шкірі. Саме цією концепцією ми керувалися при лікуванні хворих на акне із супутньою реактивованою інфекцією ВПГ 1/2.

Мета дослідження

Проаналізувати віддалені результати комплексного лікування хворих на акне на тлі інфекцій *Helicobacter pylori* гастроудоденальної локалізації та вірусів простого герпесу першого та другого типів.

Матеріал і методи

Проведено обстеження та лікування 134 хворих на акне віком від 18 до 29 років, серед яких 74 (55,2%) особи жіночої статі, решта 60 (44,8%) осіб - чоловічої статі. Ступінь тяжкості акне визначали згідно критеріїв Американської Академії дерматології (2011 р.), наведених у вітчизняних

публікаціях [7, 9]. Легку форму акне діагностовано в 11 (8,2%) осіб, середньої тяжкості - у 88 (65,7%), тяжку форму - в 35 (21,6%) пацієнтів. Давність дерматозу коливалася від 1,5 до 6 років. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб (донорів) подібного віку.

Верифікацію *Helicobacter pylori* (Hр) у хворих на акне здійснювали за допомогою дихального тесту з C13 міченою сечовиною (тест-система Helic, РФ), визначенням антитіл у крові до Hр або гістологічним методом у біоптатах слизової оболонки пілоричної частини шлунка, взятих під час фіброгастродуоденоскопії. Інфікованість ВПГ 1/2 встановлювали імуноферментним методом за виявленням сумарних антитіл до ВПГ 1/2 у крові за IgG (хронічний процес) та IgM (реактивація хронічного процесу), а також анамнестично уточняли наявність, частоту і тривалість герпетичної висипки на слизових оболонках і шкірі за останні два роки, а також оцінювали прояви неспецифічних ознак ВПГ 1/2 (хронічної втоми, міалгії тощо).

Хворим на вугри вульгарні проводили імунологічне дослідження крові з визначенням показників Т- і В-ланки системного імунітету та неспецифічної резистентності організму за стандартними методиками до початку лікування та через один і два місяці після завершення курсу терапії.

Статистичну обробку даних виконували методом статистичного аналізу з використанням комп'ютерної програми PAST Version 2,05 [2001]. Вірогідність різниці показників вважали при значеннях $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Внаслідок обстеження 134 хворих на вугри вульгарні у 44 (32,8%) осіб встановлено наявність Hр. При цьому слід зазначити, що клінічні прояви Hр-асоційованої гастродуоденальної патології були мінімальними, або в анамнезі чи первинній медичній документації зафіксовані епізоди гастродуоденальних захворювань (гастрити, гастродуоденіти), підтверджені ендоскопічно та ліковані в лікаря-гастроентеролога. Давність гастродуоденальної патології коливалася у межах 1-го - 5 років, з яких у поєднанні з акне 1 - 4,5 роки. Серед хворих на вугри вульгарні, інфікованих Hр, акне середньої тяжкості виявлено в 34 (77,3% від числа інфікованих осіб), тяжкі прояви дерматозу - в 10 (22,7% від числа інфікованих) пацієнтів. Перший етап лікування цих хворих включав застосування антигелікобактерних засобів (за Маастрихтським консенсусом IV, 2010 р.): інгібітор протонної помпи та два антибіотики - амоксицилін

(по 1,0 г двічі на добу) та кларитроміцин (по 0,5 г двічі на добу) впродовж 10 днів (при середньому ступеню тяжкості акне) та 14 днів (при тяжких формах акне) у поєднанні із стандартною терапією акне (адапален, бензоїлпероксид місцево; при тяжкій формі - додатково ретиноїди та препарати цинку) за Європейськими рекомендаціями [12, 15]. Після завершення антигелікобактерної терапії хворим на акне проводили імунокорецію шляхом призначення тималіну по 10 мг, через день, 7-8 ін'єкцій на курс при акне середньої тяжкості та 10-12 ін'єкцій на курс - при тяжких формах акне згідно виявлених у пацієнтів до лікування ступенів імунодефіциту за А.В. Карауловим [5].

Хронічну інфікованість ВПГ 1/2 за рівнем IgG серед 134 обстежених хворих на акне виявлено в 96 (71,6%) осіб, однак реактивацію ВПГ-процесу за показниками IgM встановлено лише в 36 (37,5%) з них. При цьому реактивовану форму ВПГ 1/2 спостерігали в 26 (74,3%) із 36 хворих на тяжкі форми акне та в 10 (11,4%) пацієнтів із акне середньої тяжкості, однак із часто рецидивуючим перебігом дерматозу. Встановлено, що персистуюча форма інфекції (за IgG) істотно не впливала на клінічні прояви акне, які були однотипними із симптоматикою дерматозу у хворих без інфекції ВПГ. У пацієнтів із легкими формами акне Hр і ВПГ-інфекцію виявлено не було. Із 61 хворого із персистентною формою інфекції ВПГ у 17 пацієнтів виявлено також Hр-інфекцію, яку лікували за вище наведеною схемою. Співставлення тяжких форм акне за коморбідної патології, асоційованої з Hр-інфекцією (10 осіб - 22,7% від числа інфікованих Hр) та коморбідної інфекції реактивованого ВПГ 1/2 (25 осіб - 71,4% від інфікованих ВПГ) показало, що реактивація ВПГ 1/2 у три рази частіше зумовлює тяжкі форми даного дерматозу порівняно з інфекцією Hр.

Також встановлено, що за наявності коморбідної реактивованої інфекції ВПГ 1/2 у хворих на акне відзначалися більш істотні зміни показників системного імунітету на початку першого етапу лікування (тривалістю 2 - 3 місяці) та торпідність регресу проявів акне до комплексної терапії з включенням антивірусних (інозину пранобекс упродовж 20-28 днів, залежно від ступеня тяжкості акне) та імунотропних засобів (тималін по 10 мг через день, 10-12 ін'єкцій), у зв'язку з чим тривалість першого етапу лікування акне у таких пацієнтів була на 2-3 тижні довшою. У хворих на акне, які на тлі базової терапії отримали курс тималіну, нормалізації показників системного імунітету наприкінці лікування не відбулося, через що після двотижневої перерви пацієнтам

призначали повторні (менш тривалі - 5-7 ін'єкцій) курси тималіну з наступним імунологічним контролем. Після настання нестійкої клінічної ремісії акне, згідно загальноприйнятих критеріїв (зменшення кількості елементів вугрової висипки більше, ніж на 50%, усунення запальних проявів залишкових акне та ознак себореї) [13], хворим рекомендували лише місцеву терапію із постійним застосуванням топічних засобів лікування акне.

Віддалені результати різних методів лікування вульгарних вугрів оцінювали за наступними критеріями: кількістю рецидивів акне впродовж року, вираженістю рецидивів, тривалістю стану клінічної ремісії. За даними анамнезу, у хворих на середньо тяжкої й тяжкої форми акне, які отримали стандартне лікування дерматозу, клінічний перебіг вугрової хвороби практично не змінився, характеризувався частими рецидивами (3-4 рази впродовж року) та короткими (2-3 місяці) ремісіями. Показники віддалених наслідків лікування впродовж одного року хворих на акне на тлі коморбідних Нр чи ВПГ 1/2 внаслідок застосування розробленого комплексного методу лікування та протирецидивної терапії наведено в таблиці.

Згідно даних, наведених у таблиці, призначення хворим на акне із коморбідною Нр чи ВПГ-інфекцією засобів антигелікобактерної терапії, протівірусних препаратів та імунотропного засобу тималіну сприяє вірогідному покращанню показників віддалених наслідків їх комплексного лікування, значення яких наблизилися до результатів лікування хворих на вугри вульгарні без інфекцій Нр чи ВПГ (група порівняння).

Аналіз причин рецидивів у групі хворих на акне на тлі Нр показав, що в більшості випадків рецидивів вони спостерігалися у тих пацієнтів, в яких не було досягнуто повної ерадикації Нр. За даними клінічних спостережень, характер клінічного перебігу акне у хворих після ерадикації Нр був подібним перебігу вугрової хвороби у пацієнтів без Нр-інфекції чи з наявністю персистентної форми ВПГ, при цьому клініка рецидиву в трьох випадках відповідала легкій формі акне і в поодиноких випадках [9] - середньотяжкій формі за початково її тяжкого перебігу дерматозу.

У групі хворих на акне на тлі реактивованої інфекції ВПГ відмічено рецидиви у 11 (30,6%) пацієнтів. Тривалість рецидивів акне на тлі інфекції ВПГ була практично в 1,5 раза довшою порівняно

Таблиця

Порівняльні дані віддалених результатів комплексного лікування хворих на акне з коморбідною Нр-асоційованою патологією гастродуоденальної ділянки чи реактивованою формою інфекції вірусів простого герпесу 1/2 типів упродовж року

Критерії ефективності лікування	Хворі на вугри вульгарні, n=134					
	з Нр-асоційованою гастродуоденальною патологією (основна група - 1) n ₁ =44		на тлі реактивованої форми інфекції ВПГ 1/2 (основна група - 2) n ₂ =36		без реактивованої інфекції ВПГ чи Нр (група порівняння) n ₃ =54	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Кількість рецидивів у хворого	3,1±0,081	2,05±0,092 p<0,001	3,47±0,32 p ₁₋₂ <0,05	2,1±0,21 p ₁₋₂ <0,05	2,3±0,14 p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05	2,1±0,11 p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05
Тривалість ремісій (міс.)	2,5±0,34	4,43±0,18	1,9±0,82* p ₁₋₂ <0,05	3,2±0,82* p ₁₋₂ <0,05	2,8±1,22 p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05	4,2±1,22 p ₁₋₃ <0,05; p ₂₋₃ <0,05

Примітки: 1. * – вірогідність різниці показників у хворих до і після лікування

2. p – вірогідність різниці показників у хворих різних груп

з рецидивами акне у хворих із супутньою Нр-інфекцією та, як і на попередньому етапі, відрізнялася торпідністю регресу висипки. Клініка рецидивів у 28 (77,8%) пацієнтів відповідала критеріям легкої форми акне, а у 8 (22,2%) - середньої тяжкості, проте тривалість лікування рецидивів не перевищувала 1,5 місяця. При дослідженні крові

таких хворих наприкінці лікування наявність антитіл до ВПГ 1/2 (за рівнем IgM, які є ознакою реактивації) виявлено не було, проте титри антитіл (за рівнем IgG) були підвищеними в 2,5-3 рази порівняно з показниками осіб контрольної групи, що можна розцінювати як ознаку неповноцінного завершення фази реактивації інфекції ВПГ. У цих

випадках пацієнтам на тлі базової терапії акне призначали імуноотропний засіб із вмістом ехінацеї (впродовж 15 - 20 днів).

Отримані дані щодо лікування хворих на акне певною мірою підтверджують загальнобіологічні закономірності реституції організму після антибіотикотерапії бактеріальних інфекцій з досягненням позитивних результатів лікування [2]. Однак за наявності супутніх герпес-вірусних інфекцій із складним механізмом їх паразитування в організмі хворих сучасна антивірусна терапія в поєднанні з імуноотропними засобами не завжди забезпечує надійні результати лікування [3, 4, 14]. Зниження імунологічної реактивності організму внаслідок впливу несприятливих екзо- та ендегенних чинників може призвести до латентної реактивації інфекції ВПГ та стати тригером загострення як соамтичних захворювань, так і шкіри [4, 10].

Слід також зазначити, що згідно одержаних нами результатів досліджень, супутня інфекція ВПГ спричиняє більш істотний негативний вплив на клінічні прояви, перебіг та результати лікування акне порівняно з супутньою інфекцією пілоричним гелікорбактером. Для вірогідної оцінки значення досліджуваних гелікобактерної й герпес-вірусної інфекції та розроблених методів лікування акне в попередженні виникнення рецидивів дерматозу впродовж року спостереження нами використано статистичний метод відношення шансів (OR), згідно якого ризик розвитку рецидивів в осіб групи порівняння (хворі на акне без Нр-інфекції чи на тлі персистентної форми ВПГ 1/2 інфекції) є мінімальною. Водночас у хворих на акне на тлі реактивованої форми ВПГ 1/2 інфекції ризик рецидиву є в рази вищим відносно хворих на акне з групи порівняння. Аналіз частоти загострень вугрової хвороби впродовж року в різних групах хворих показав, що загроза рецидивів акне у хворих, які отримали лікування з приводу реактивованої ВПГ 1/2 інфекції, в рази є вищою порівняно з пацієнтами із Нр-інфекцією. Метод відношення шансів підтверджує неоднозначність впливу інфекцій Нр та ВПГ 1/2 на клініку та результати лікування тяжких і середньотяжких форм вугрової хвороби та необхідність подальшого вдосконалення методів лікування даного дерматозу за наявності коморбідних вірусних інфекцій.

Висновки

1. У хворих на вугри вульгарні з тяжким та середньотяжким клінічним перебігом доцільно здійснювати скринінгові дослідження на наявність інфекцій *Helicobacter pylori* та вірусів простого

герпесу першого та другого типів за IgG (хронічний процес) та IgM (реактивація хронічного процесу) як причин тяжкості проявів акне.

2. Комплексне лікування хворих на акне із супутньою гелікобактерною інфекцією з призначенням антигелікобактерної терапії та наступної імунореабілітації тималіном суттєво покращує віддалені результати лікування таких пацієнтів - зменшує число і тривалість рецидивів та подовжує термін клінічної ремісії дерматозу.

3. Реактивація інфекції вірусів простого герпесу спричиняє більш виразний, ніж гелікобактерна інфекція, негативний вплив на клінічні прояви, перебіг та віддалені результати лікування акне, що обґрунтовує більш тривалі курси антивірусної та імуномодуючої терапії в комплексному лікуванні таких хворих.

Перспективи подальших досліджень вбачаємо в пошуку й апробації нових антивірусних та імуноотропних засобів у комплексному лікуванні хворих на тяжкі та середньотяжкі форми акне на тлі реактивації інфекції вірусів простого герпесу.

Література. 1. Дерматологія, венерологія: підручник / Під ред. В.І. Степаненко. - К. : КІМ, 2012. - 848 с. 2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. 4е изд. - К.: Полиграф Плюс, 2010. - 552 с. 3. Дранник Г.Н. Химиотерапия герпетических инфекций / Г.Н. Дранник, Е.В. Свидро // *Thegaria*. - 2008. - № 2. - С. 16-19. 4. Казмирчук В.Е. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // *Укр. мед. часопис*. - 2012. - № 5 (91). - С. 94-105. 5. Караулов А.В. Клиническая иммунология и аллергология. Учебное пособие для врачей. - М.: МИА, 2002. - 656 с. 6. Коган Б.Г. Епідеміологія, етіопатогенез, клінічні форми і сучасна терапія акне у жінок, раціональна тактика лікування акне середньої тяжкості (огляд літератури та власні дослідження) / Б.Г. Коган, Л.О. Наумова, В.І. Степаненко // *Укр. ж. дерматол., венерол., косметол.* - 2013. - № 2(19). - С. 127-136. 7. Коган Б.Г. Діагностика і моніторинг рецидивуючого герпесу шкіри та слизових оболонок у пацієнтів з вторинною імунологічною недостатністю герпесвірусного генезу / Б.Г. Коган, О.Є. Олійник // *Укр. ж. дерматол., венерол., косметол.* - 2010. - № 3(38). - С. 219-220. 8. Кутасевич Я.Ф. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни. / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова // *Укр. ж. дерматол., венерол., косметол.* - 2011. - № 3(42). - С. 66-72. 9. Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання". 10. Ікулін Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса. Руководство для врачей. - М.: Изд.ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 376 с. 11. Новоселов А.В. Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе алергодерматозов / А.В. Новоселов, В.С. Новоселов, Е.Ю. Буйденюк // *Доктор. ру.* - 2012. - № 4(72). - С. 37-42. 12. Ernando-Harder A.C. *Helicobacter pylori* Infection and Skin Disease / A.C. Ernando-Harder, N. Booken, S. Goerd [et al.] // *Esp. J. Dermatol.* - 2009. - Vol. 19, № 5. - P. 431-444. 13. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne / A. Nast, B. Dreno, V. Bettoli [et al.] // *J. Europ. Acad. Dermatol. Venerol.* - 2012. - Vol. 26 (Suppl.1). - P. 1-29. 14. Fatahzadeh M., Schawartz R.A. Human herpes simplex virus infection: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management / M. Fatahzadeh, R.A. Schawartz // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2007. - Vol. 57, № 5. - P. 737-736. 15. Thiboutot D.M. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group / D.M. Thiboutot, H. Gollnix [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* - 2009. - Vol. 60, № 5.

- P. 49-51.

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ УГРЯМИ ВУЛЬГАРНЫМИ НА ФОНЕ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ И ИНФЕКЦИИ ВИРУСОВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА

Н.А. Волошина

Резюме. Приведены результаты комплексного лечения больных (n = 134) угрями вульгарными на фоне хеликобактерной инфекции и вирусов простого герпеса.

Установлено, что назначение больным акне с Hp средств антигелибактерной терапии с последующей иммуно-реабилитации тималин существенно улучшает отделены результаты их лечения. Применение больным акне с реактивацией инфекции вируса простого герпеса (типы 1 / 2) противовирусного средства (инозина пранобекс) и тималина улучшает результаты их комплексного лечения при сохранении более высокого риска рецидивов дерматоза по сравнению с коморбидной Hp-инфекцией, обосновывает более длительные курсы противовирусной и иммуно-модулирующей терапии таких больных.

Ключевые слова: вульгарные угри, хеликобактерная инфекция, вирус простого герпеса 1/2, лечение.

LONG-TERM RESULTS OF A COMPLEX TREATMENT IN PATIENTS WITH ACNE VULGARIS AGAINST A BACKGROUND OF HELICOBACTER PYLORI AND HERPES SIMPLEX VIRUS INFECTIONS

N.O. Voloshyna

Abstract. Purpose - to examine the long-term results of treatment in patients with acne vulgaris (acne) against Helicobacter pylori infection and herpes simplex viruses of the first and second types (HSV 1/2).

Material and methods. 134 patients were examined: mild form of acne was found in 11 individuals, moderate form in 88 patients, Hard one in 35 patients. Helicobacter pylori (Hp) was detected by a breath test, immunologically and histologically. Herpes simplex Infection was established by immunological parameters for immunoglobulin G and M.

Results. Hp infection was found in 44 (32,84%) patients with acne, HSV 1/2 - 96 (71.64%) patients, of which the phase of reactivation was in 35 patients. Persistent form of HSV infection did not influence significantly on the manifestation of acne. Reactivation of HSV infection was three times more common in patients with severe acne compared with Hp infection and made higher degree of immunological disorders. Antihelicobacter therapy combined with immune timalin significantly improved the immediate and long-term results of acne treatment. Antiviral therapy and inosine pranobeksom timalin improved results of acne treatment, but a longer duration of therapy was initially for a year and predisposition to acne recurrence was higher than in the patients with comorbid Hp infection.

Conclusion. It is advisable to carry out screening for the presence of HSV 1/2 and Helicobacter pylori infection in patients with severe and moderate forms of acne, when detected modern anti-virus and Helicobacter Immunotropic means should be included into multimodality treatment.

Key words: acne vulgaris, helicobacter pylori infection, herpes simplex virus infection, treatment.

Bukovinian State Midical University (Chernivtsi).

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №3 (49).-P.33-41

Надійшла до редакції 10.09.2014

Рецензент – проф. О.І.Федів

© Н.О. Волошина 2014

УДК 618.39-021.3-039.70

Л.В. Герман

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціЕХОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ
ЕМБРІОНА У ВАГІТНИХ ГРУПИ РИЗИКУ
ПО НЕВИНОШУВАННЮ*Ключові слова:* ембріон, бради-
кардія, тахікардія, плідне яйце.*Резюме.* У статті представлені ехографічні особливості розвитку ембріона у вагітних із не виношуванням в анамнезі. У ранні терміни гестації проведена оцінка ультразвукових критеріїв розвитку ембріона: оцінка структур ембріона, показників серцевої діяльності, наявність ретрохоріальної гематоми. Це дало можливість оцінити перебіг вагітності і можливість розвитку плацентарної недостатності.**Вступ**

Незважаючи на значну кількість наукових робіт, спрямованих на вивчення етіопатогенезу плацентарної недостатності, ця проблема й досі залишається однією з найбільш складних серед акушерської патології. На сьогодні існує багато методик діагностики та лікування плацентарної недостатності у вагітних із застосуванням широкого кола препаратів. Але, незважаючи на це, частота даної патології продовжує зростати, залишаючись провідною патогенетичною ланкою репродуктивних невдач. Саме тому подальше вивчення тих складних та мультисистемних процесів, що відбуваються в організмі жінок із проявами плацентарної недостатності вже в ранні гестаційні терміни, особливостей формування фетоплацентарного комплексу, є актуальним і сприятиме зменшенню частоти акушерської та перинатальної патології. Тому дослідження ехографічних змін у вагітних із проявами первинної плацентарної недостатності в першому триместрі вагітності має важливе прогностичне значення.

Мета дослідження

Вивчити особливості розвитку вагітності на тлі плацентарної недостатності та невиношування в анамнезі.

Матеріал і методи

Для виконання поставленої мети проведено ультразвукове дослідження 50 вагітних із проявами первинної плацентарної недостатності в першому триместрі вагітності та невиношуванням в анамнезі.

Вік обстежених складав від 19 до 36 років. Супутні захворювання спостерігались у 15 жінок (30 %), анемія I ступеня - в 22 жінок (44 %), дифузний зоб I ступеня - у трьох жінок (6 %), хронічний гастродуоденіт - у п'яти жінок (10 %), хронічний пієлонефрит - у трьох жінок (6 %). Ретроспективний аналіз показав, що у вагітних

© Л.В. Герман, 2014

досліджуваної групи в 87 % спостерігались явища загрози переривання вагітності та в 53 % - у попередніх вагітностях. У всіх досліджених вагітних в анамнезі були мимовільні викидні в терміні до 13 тижнів, а також у 13,5% - пізні мимовільні викидні в терміні 22-25 тижнів. У 34,5 % жінок вагітність супроводжувалася кровомазанням у ранньому ембріональному періоді та частковим відшаруванням хоріона. У 15 % жінок в анамнезі були відмерлі вагітності в терміні до 10 тижнів.

З метою виявлення особливостей росту та розвитку плідного яйця в першому триместрі вагітності під час ультразвукового дослідження проводилися оцінка структур ембріона, показників серцевої діяльності та оцінка об'єму ретрохоріальної гематоми.

Обговорення результатів дослідження

При трансвагінальному ультразвуковому дослідженні візуалізація ембріона в порожнині плодового яйця відзначена з п'яти тижнів одного дня гестації у 38 (76 %) вагітних. Після шести тижнів, при середньому внутрішньому діаметрі плодового яйця, рівному 14 мм і більше, у всіх спостереженнях (50 жінок - 100%) установлена наявність ембріона. Таким чином, при трансвагінальному дослідженні для неускладненої вагітності характерна обов'язкова візуалізація ембріона в порожнині плодового яйця діаметром 14 мм і більше, що відповідає шести тижням вагітності. З моменту визначення ембріона в нашому дослідженні проводився вимір КТР і зіставлення його значень із терміном гестації. При цьому виявлено, що в 37 (74 %) спостереженнях розмір ембріона відповідав розрахованому терміну вагітності і середньому внутрішньому діаметрові плодового яйця. В інших 13 (26 %) жінок КТР відставав від очікуваного не більше ніж на шість днів, пропорційно діаметру плідного яйця. Надалі при динамічному ультразвуковому дослідженні в цих спостереженнях відзначений адекватний

приріст ембріометричних показників відповідно до терміну гестації (рис.1).

Таким чином, при фізіологічному перебігу вагітності КТР ембріона відповідає терміну гестації або відстає від нього не більше ніж на шість днів при наявності в анамнезі регулярного менструального циклу (27-30 днів).

Оцінка параметрів хоріона. Ехографічна оцінка даної екстраембріональної структури проводилася з 7-го тижня вагітності, з початку візуалізації гладенького і ворсинчастого хоріона. При ультразвуковому дослідженні в I триместрі неускладненої вагітності хоріон відрізнявся боку. При цьому за період динамічного спостереження

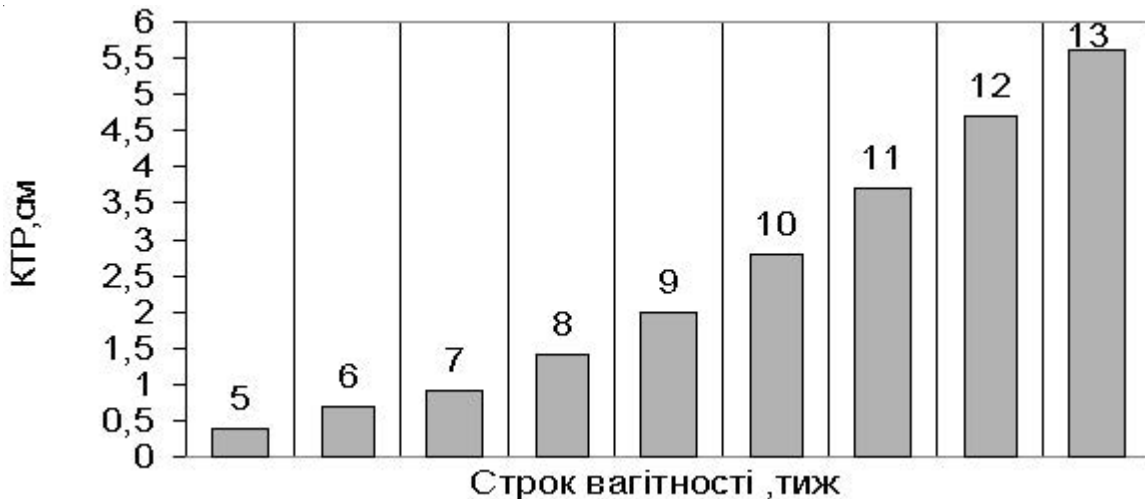


Рис.1. Куприко-тім'яний розмір ембріона протягом неускладненого гестаційного процесу

відзначений постійний ріст товщини хоріона, у середньому, на $1,0 \pm 0,3$ мм на тиждень. Кореляційний аналіз показав наявність при нормальному перебігу вагітності зв'язку між збільшенням об'єму хоріальної, амніотичної порожнини і куприко-тім'яним розміром (КТР) ембріона ($r_1=0,94$; $r_2=0,87$). У свою чергу, КТР прямо пропорційно корелював із терміном гестації ($r_3=0,99$). У середньому та пізньому фетальному періодах при проведенні ультразвукового дослідження встановлено, що у 25 (50%) випадків плацента розташовувалася на передній стінці матки, у 9 (18%) - на задній, у 10 (20%) - біля дна матки, у 6 (12%) випадках - на одній із бокових стінок. Функційний стан плаценти в багатьох випадках зумовлений ступенем її розвитку відповідно з гестаційним терміном та збереженням компенсаторно-приспосувальних механізмів. Ультразвукова плацентометрія у вагітних контрольної групи протягом гестаційного періоду показала відповідність товщини плаценти гестаційній нормі у 94% вагітних. Водночас у 2 (4%) вагітних відмічено зменшення цього показника. "Товста" плацента мала місце в 1 (2%) вагітній контрольній групі. Відповідність зрілості плаценти гестаційному терміну є однією з найбільш важливих умов забезпечення адекватного розвитку плода та його захисту. Ехоструктура плаценти відповідала терміну вагітності в 95% спостережень. Передчасне дозрівання плаценти спостеріалося в 5% випадків. Кількість навколоплідних вод, що є

продуктом метаболічних процесів матері, плода і плодових оболонок, відповідало нормі в 97% спостережень. Лише в 3% вагітних спостерігалось помірне багатоводдя.

Особливу увагу звертали на час візуалізації ембріона в порожнині плодового яйця в основній групі пацієнток, з огляду на дані, отримані при неускладненій вагітності. Так, у 48 (96%) спостереженнях відзначена візуалізація ембріона при діаметрі плідного яйця 14 мм і більше, що відповідало шести тижням вагітності при наявності регулярного менструального циклу. При подальшому спостереженні у 22 (44%) пацієнток із невиношуванням вагітності в анамнезі виявлено відставання КТР від очікуваних значень на 6-10 днів. При повторному ультразвуковому скануванні, виконаному через два тижні, у 7 (14%) спостереженнях відзначений позитивний приріст ембріометричних показників і їхня відповідність гестаційному терміну. У 15 (30%) вагітних зберігалось відставання куприко-тім'яного розміру ембріона від гестаційного терміну не більше ніж на сім днів. При динамічному ультразвуковому контролі і проведенні фетометрії відзначене коливання біометричних параметрів плода в нормативних для терміну межах. Водночас, у 4 (8%) пацієнток прогресуюче зниження КТР ембріона в сполученні зі зменшенням об'єму плідного яйця дозволило діагностувати затримку росту ембріона, що з'явилося клінічним симптомом первинної фетоплацентарної недостатності. Зго-

дом у зазначених спостереженнях діагностовані різні ускладнення гестаційного процесу: вагітність, яка не розвивається, у 6 (12 %), і мимовільний викидень у терміні до 10 тижнів у 5 (10%). З 50 вагітних у 7 (14 %) при першому ультразвуковому дослідженні виявлене відставання КТР ембріона більш ніж на два тижні гестації. Слід зазначити, що в чотирьох із даних спостережень при КТР ембріона менше 18 мм усі вагітності закінчилися мимовільним викиднем. У той же час при КТР більше 18 мм у жодному спостереженні (3) не відбулося мимовільного переривання вагітності. Слід зазначити, що відставання ембріометричних параметрів (КТР) у два рази частіше діагностувалося нами при наяв-

ності загрозового переривання вагітності, ніж за відсутності клінічної картини даного ускладнення. При цьому чітко простежувалася тенденція до поліпшення приросту ембріометричних показників після зникнення симптомів загрози викидня. Разом з тим була відсутня кореляція між КТР ембріона / плода і масою немовляти. Тільки в трьох з 15 (20 %) спостережень із раннім відставанням розміру ембріона в третьому триместрі діагностовано синдром затримки росту плода на тлі розвинутого гестозу.

Таким чином, згідно з отриманим нами результатом, значення КТР ембріона найбільш інформативні для прогнозу перебігу і результату гестаційного процесу в першому триместрі вагітності.

Таблиця 1

Ехографічні особливості ембріона при патологічному перебігу гестаційного процесу в пацієток із плацентарною недостатністю на тлі невиношування

Ехографічні ознаки	Частота	Перебіг вагітності	Результат вагітності
Відсутність серцебиття при КТР > 16 мм	12 %	-	Вагітність, яка не розвивається (100%)*
Відставання КТР від терміну на 6-10 днів	44%	Без ускладень 7 (14%*)	При прогресуванні відставання КТР: мимовільний викидень (60%*), вагітність, що не розвивається (40%*)
Відставання КТР від терміну на >14 днів	30%	Загроза переривання (100%)	Мимовільне переривання вагітності (42,86%*) КТР < 18 мм

Прим: *- відсоток розрахований із числа вагітних із вказаними змінами серцевою діяльністю ембріона /плода

Дане ускладнення вагітності діагностовано в 14 (28%) пацієток із невиношуванням у терміні вісім тижнів вагітності. Акушерський анамнез був обтяжений у всіх жінок. При цьому у всіх вагітних спостерігалось мимовільне переривання вагітності до 10 тижнів. З них у 9 (64%) спостереженнях при ультразвуковому скануванні відзначене корпоральне розташування гематоми, тоді як у 5 (35,7 %) пацієток - супрацервікальне. При цьому розмір ділянки відшарування хоріона в 7 (50 %) спостереженнях склав не більше 20 мл (у середньому 16,5±2,2 мл). В інших 7 (50 %) вагітних діагностований великий (більше 20 мл) об'єм ретрохоріальної гематоми в середньому 25,1±4,4 мл (рис. 2.).

При цьому скарги на мажучі кров'яністі виділення із статевих шляхів протягом трьох-чотирьох днів пред'являли 6 (42,8 %) жінок із діагностованою ретрохоріальною гематомою. Разом з тим, 9 (64,3 %) пацієток відмічали наявність періодично виникаючого тягучого болю внизу живота. При цьому у всіх вагітних із заз-

наченими скаргами виявлялося підвищення тону матки при ультразвуковому дослідженні I-II ступеня. В інших 5 (35,7 %) спостереженнях відзначалося сполучення зазначених симптомів. Зіставлення клінічних симптомів із даними ультразвукової ехографії в жінок із частковим відшаруванням хоріона дозволило виділити наступні особливості перебігу вагітності. Так, симптоми загрози викидня, що проявлялися болем внизу живота, були найбільш характерними для корпорально розташованої гематоми. У свою чергу, супрацервікальне відшарування хоріона супроводжувалося переважно кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів. Крім того, аналіз перебігу і результату першого триместру вагітності виявив несприятливе прогностичне значення виявлення корпорального розташування гематоми на відміну від супрацервікального.

Так, у 7 (50%) вагітних з вираженими симптомами загрозового переривання гематома локалізувалася в ділянці однієї зі стінок матки. У 3 (21,4%) спостереженнях, що закінчилися мимовільним викиднем, гематома була розташована в ділянці шийки матки.



Рис. 2. Корпоральне розташування ретрохоріальної гематоми об'ємом 28 мл

вільним викиднем, відшарування хоріона знаходилося в ділянці проекції кореня пуповини (прикореневе розташування). Водночас, при супрацервікальній гематомі у всіх спостереженнях вагітність прогресувала. Таким чином, корпоральне розташування гематоми в нашому дослідженні з'явилося прогностично несприятливим фактором у відношенні подальшого перебігу вагітності. Також, крім розташування, велике значення мав об'єм ретрохоріальної гематоми. Аналіз результатів проведеного нами дослідження показав, що в 3 (21,4%) спостереженнях, що завершилися мимовільним викиднем об'єм гематоми перевищував 20 мл і складав від 27 до 35 мл. При цьому в одній вагітній велика за об'ємом гематома (35 мл) розташовувалася в ділянці проекції кореня пуповини. Таким чином, при наявності субхоріальної гематоми в завдання ультразвукового дослідження потрібно включати оцінку місця розташування і розрахунок об'єму ділянки відшарування хоріона.

Висновок

У результаті проведеного дослідження можна стверджувати про необхідність проведення ультразвукового дослідження з оцінкою ехографічних параметрів становлення і розвитку ембріона, екстраембріональних структур у першому триместрі у вагітних із невиношуванням в анамнезі, і ризиком розвитку плацентарної недостатності з метою виявлення маркерів ускладненого перебігу гестації і наступного вибору раціональної тактики ведення вагітності.

Література. 1. Грищенко В.І. Актуальні проблеми сучасної перинатології / В.І.Грищенко, М.О.Щербина, О.В.

Мерцалова // Бук. мед. вісник.- 2011.- Т 1, №2-3.- С.3-7. 2.Бурлака О.В. Рання пренатальна діагностика плацентарної недостатності при звичному невиношуванні вагітності: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук. / Бурлака О.В.- К.,2012.- 15с. 3. Маркін Л.Б. Біофізичний моніторинг плода / Маркін Л.Б, Венцовський Б.М, Воронін К.В.- Львів: Світ, 2014.- 68с. 4.Nyakas C. Hypoxia and brain development / C.Nyakas, B.Buwulda, P.D.M Luiten // Prog. Neurobiol.- 2012.- N49 (1).- P. 1-51.

ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНА У БЕРЕМЕННЫХ ГРУППЫ РИСКА С НЕВЫНАШИВАНИЕМ

Л.В. Герман

Резюме. В статье представлены эхографические особенности развития эмбриона у беременных с невынашиванием в анамнезе. В ранние сроки гестации проведена оценка ультразвуковых критериев развития эмбриона: оценка структур эмбриона, показателей сердечной деятельности, наличия ретрохоральной гематомы. Это дало возможность оценить прогноз беременности и возможность развития плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: эмбрион, брадикардия, тахикардия, плодное яйцо.

ECHOGRAPHIC PECULIARITIES OF EMBRYO DEVELOPMENT IN PREGNANT WOMEN OF THE GROUP OF RISK WITH MISCARRIAGE

L.V. German

Abstract. The paper investigates a change of the placental hormonal function in the gravidas with placental insufficiency and noncarrying of pregnancy in the past history during the whole gestational period. The obtained findings are indicative of the necessity of an early correction of the detected abnormalities.

Key words: embryo, bradycardia, tachycardia, fetal egg.

Bukovyna State Medical University(Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №3 (49).-P.42-45.

Надійшла до редакції 15.08.2014

Рецензент – доц. Бербець А.М.

© Л.В.Герман ,2014

УДК: 616.152.21.014.481.1:577.115

Є.М. Горбань,

Н.В. Топольнікова,

О.В. Под'яченко

ДУ "Інститут геронтології
ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України",
Київ

ВПЛИВ ІНТЕРВАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНОГО ТРЕНУВАННЯ НА ЛІПІДНИЙ ОБМІН ДОРΟΣЛИХ ТА СТАРИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ОДНОРАЗОВОГО ОПРОМІНЕННЯ

Ключові слова: інтервальне гіпоксичне тренування, іонізуюче випромінювання, ліпідний обмін, холестерин, ліпопротеїни високої щільності

Резюме. Мета роботи - дослідити радіопротекторний вплив хронічного інтервального гіпоксичного тренування (ІГТ) на окремі показники ліпідного обміну дорослих та старих щурів у відносно відставлений строк після одноразового опромінення в сублетальній дозі. Хронічне ІГТ упродовж 2 тижнів, проведене перед одноразовим рентгенівським опроміненням у сублетальній дозі 5 Гр, чинило через 17 діб після опромінювання позитивний вплив на ліпідний обмін у опроміненіх тварин обох вікових груп: у дорослих тварин запобігало підвищенню маси тіла і сприяло зниженню рівня холестерину (ХС) в тканині печінки; у старих тварин запобігало підвищенню рівня ХС в крові та в тканині печінки.

Вступ

Метаболічні наслідки аварії на Чорнобильській АЕС, виявлені у її ліквідаторів та серед населення, що проживає на забрудненій радіонуклідами території, підвищують ризик виникнення метаболічного синдрому [1, 2]. Ожиріння може призводити до розвитку метаболічного синдрому, оскільки жирова тканина відіграє ключову роль у регуляції обміну ліпідів та чутливості до інсуліну клітин різних органів [3]. Ожиріння також сприяє підвищенню активності симпатичної нервової системи, підвищенню тону кровеносних судин, судинного опору, стимулює гіпертрофію кардіоміоцитів, стимулює активність системи "ренін-ангіотензин" і призводить до виникнення гіперінсулінемії, інсулінорезистентності та гіперкортизолемії [4]. У той же час, при зниженні маси тіла пригнічується прогресування атеросклерозу, нормалізується або, принаймні, знижується артеріальний тиск і поліпшуються контрольні показники цукрового діабету [5].

Ризик виникнення проявів метаболічного синдрому при старінні підвищується [6]. Тому велике значення має дослідження вікових змін ліпідного обміну, зумовлених впливом іонізуючого випромінювання (ІВ), а також пошук та розробка профілактичних та лікувальних засобів, які б ефективно їх зменшували.

До таких засобів відноситься інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ), що є ні чим іншим, як способом моделювання гірських умов в нормобаричній рівнинній атмосфері, які підвищують загальну неспецифічну резистентність організму,

полегшують перенесення фізичних навантажень, впливу хімічних агентів та ін. [7]. Процес ІГТ супроводжується вдосконаленням реакцій, спрямованих на протидію тканинній гіпоксії [8]. Це використовується організмом для збереження гомеостазу, поліпшення структурно-функціональної організації різних систем у вигляді, насамперед, оптимізації якості регуляції їх функцій, що в цілому призводить до підвищення стійкості не тільки до дії гіпоксії, але і до дії інших стрес-факторів, як нерадіаційного, так і радіаційного генезу.

Мета дослідження

Вивчити радіопротекторний вплив хронічного ІГТ на ліпідний обмін дорослих та старих щурів у відносно відставлені терміни після одноразового рентгенівського опромінення (R-опромінення) в сублетальній дозі.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 48 дорослих (7-8 міс) та 48 старих (23-24 міс) щурах-самцях популяції Вістар, поділених на чотири групи: 1 - контрольна; 2 - щури, піддані впливу одноразового R-опромінення за допомогою рентген-установки "РУМ-17" в дозі 5 Гр. (параметри опромінювання: напруга на трубі - 170 кВ, сила струму - 12 мА, фільтр - 0,5 мм Cu і 1,0 мм Al, фокусна відстань - 45 см, потужність дози - 0,833 сГр/с, тривалість опромінювання - 10 хв, щурів брали в дослід через 17 діб після опромінювання); 3 - щури, яких піддавали хронічному ІГТ (дихання повітряною сумішшю, що містить

12 об% O₂, протягом 2 год щодня, 5 днів на тиждень протягом 2 тижнів); 4 - ІГТ + R-опромінення, тварин, піддавали одноразовому опромінюванню через 1 добу після закінчення хронічного ІГТ та брали в дослід через 17 діб після опромінювання.

Рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові визначали спектрофотометричним методом з використанням фосфовольфрамової кислоти (0,4 ммоль / л) і хлориду магнію (20 ммоль / л) за допомогою набору BioSystems (Іспанія).

Рівень холестерину (ХС) в плазмі крові та тканині печінки визначали за допомогою набору BioSystems (Іспанія) (спектрофотометрично, принцип методу: етерифікований ХС під впливом холестеролестерази розщеплюється до вільного ХС та жирних кислот. ХС, під впливом холестеролоксидази, у присутності кисню, окиснюється в ?-4-холестенон з попутним утворенням молекул перекису водню, який вступає в реакцію з 4-амінофеназоном і фенолом з утворенням забарвленого хіноніміну).

Статистична обробка результатів здійснена за методом Ст'юдента для непарних вимірів.

Обговорення результатів дослідження

Через 17 діб після опромінювання спостерігалось підвищення маси тіла дорослих щурів на 12 % у порівнянні з контролем, що може свідчити про прояв метаболічного синдрому, обумовленого дією ІВ.

За даними літератури, при дії малих доз ІВ (1 та 2 Гр) дефіцит маси тіла тварин, що початково виникав, досить швидко зникав і до кінця

спостереження маса тіла навіть перевищувала відповідні значення у тварин контрольної групи на 7-8 % [9].

Через 17 діб після закінчення 2-тижневого ІГТ спостерігалось зниження маси тіла дорослих та старих щурів на 13 % та 14 %, відповідно, що свідчить про позитивний вплив гіпоксичного тренування на ліпідний обмін у тварин різних вікових груп (табл. 1). Але при цьому не виявлено достовірних змін рівнів ЛПВЩ та ХЛ в крові та ХС в тканині печінки тварин обох вікових груп, підданих дії ІГТ в порівнянні з контролем (табл. 1, 2).

Проведення ІГТ протягом 2 тижнів перед одноразовим опромінюванням запобігало підвищенню маси тіла дорослих щурів: виявлено достовірне зниження маси тіла на 12 % в порівнянні з групою опромінених тварин без попереднього ІГТ, що свідчить про його позитивний вплив на ліпідний обмін за умов дії ІВ.

Відомо, що одним з основних метаболічних регуляторів, функцією якого є регуляція апетиту і інтенсивності енергетичного обміну, є лептин, а також він відіграє центральну роль в обміні ліпідів. За даними літератури, у порівнянні з мешканцями рівнини горці мають знижений рівень лептину [10]. Можливо, зниження маси тіла в опромінених тварин, підданих попередній дії ІГТ, може бути також обумовленим зміною рівня лептину, що потребує подальшого вивчення.

У старих опромінених тварин не виявлено достовірних змін маси тіла в порівнянні з контролем (табл. 1). Маса тіла старих опромінених щурів, підданих дії ІГТ, достовірно не

Таблиця 1

Маса тіла та рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) у плазмі крові дорослих та старих щурів через 17 діб після одноразового опромінювання в дозі 5 Гр, якому передувало інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ) протягом 2 тижнів, (M±m)

Групи тварин	n	Маса тіла, г		ЛПВЩ, ммоль/л	
		Дорослі	Старі	Дорослі	Старі
Контроль	11	260,8 ± 9,8	309,2 ± 16,7 ^а	0,70 ± 0,02	0,68 ± 0,03
Опромінювання	13	293,2 ± 8,8 ^б	289,6 ± 9,3	0,67 ± 0,02	0,83 ± 0,04 ^{а, б}
ІГТ	12	226,3 ± 9,8 ^{б, γ}	265,3 ± 4,1 ^{а, б, γ}	0,73 ± 0,07	0,77 ± 0,04
ІГТ + опромінювання	12	256,8 ± 10,4 ^{γ, δ}	280,3 ± 13,9	0,61 ± 0,04	0,73 ± 0,03 ^а

Примітки (для табл. 1 і 2):

^а - p < 0,05 порівняно з групою дорослих тварин.

^б - p < 0,05 порівняно з групою контролю.

^γ - p < 0,05 порівняно з групою опромінювання.

^δ - p < 0,05 порівняно з групою ІГТ.

Таблиця 2

Рівень холестерину в плазмі крові та тканині печінки дорослих та старих щурів через 17 діб після одноразового опромінювання в дозі 5 Гр, якому передувало інтервальне гіпоксичне тренування (ІГТ) протягом 2 тижнів, ммоль/л ($M \pm m$)

Групи тварин	Кров		Печінка	
	Дорослі	Старі	Дорослі	Старі
Контроль	1,54 ± 0,03	1,51 ± 0,02	1,10 ± 0,04	1,33 ± 0,04 ^а
Опромінювання	1,58 ± 0,06	1,77 ± 0,08 ^б	1,81 ± 0,13 ^б	1,53 ± 0,05 ^б
ІГТ	1,71 ± 0,16	1,58 ± 0,03 ^γ	1,04 ± 0,02 ^γ	1,44 ± 0,04 ^а
ІГТ + опромінювання	1,47 ± 0,04	1,52 ± 0,03 ^γ	1,39 ± 0,09 ^{б,γ,δ}	1,34 ± 0,03 ^γ

змінювалася в порівнянні з групою опромінених щурів без попередньої дії ІГТ.

Порушення обміну ліпідів і ліпопротеїнів є одним з ключових компонентів метаболічного синдрому [3]. Для дослідження радіаційних пошкоджень організму використовують такий інтегральний біологічний показник, як вміст основного класу ліпідів у плазмі крові - загального ХС. Він, як відомо, є одним з основних учасників процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і найбільш радіочутливим компонентом в мембранах клітин-мішеней [11].

За даними літератури, в організмі ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС спостерігався підвищений рівень ХС, що пов'язано з деякими порушеннями ліпідного обміну в печінці. Це може слугувати причиною розвитку більшості хвороб, що спостерігаються в осіб даної групи [12]. За даними експериментальних досліджень, у щурів, підданих γ -опроміненню, виявлена дозова залежність коефіцієнта швидкості радіоіндукованого підвищення рівня загального ХС в плазмі крові, яка є лінійною для діапазону доз від 0,5 до 6 Гр [11].

За результатами наших досліджень, через 17 діб після впливу ІВ рівень ХС в плазмі крові дорослих щурів достовірно не змінювався в порівнянні з контролем. У старих опромінених щурів виявлено достовірне підвищення рівня ХС в плазмі крові в порівнянні з контролем на 17 %.

Через 17 діб після дії ІГТ протягом 2 тижнів рівень ХС в плазмі крові дорослих щурів не змінювався в порівнянні з контролем, а також групою опромінювання. У старих опромінених щурів ІГТ запобігало підвищенню рівня ХС в плазмі крові і достовірно знижувало цей показник в порівнянні з групою опромінених тварин.

За даними літератури, високогірна гіпоксія змінює метаболізм у бік зменшення енер-

гетичних витрат і підвищення використання саме ліпідних субстратів для забезпечення енергетичних потреб. Перебудова енергетичного метаболізму, зокрема, обміну ХС та його фракцій у ЛПВЩ та ЛПНЩ може відігравати сприятливу роль і зменшувати ризик розвитку атеросклерозу та гіпертонічної хвороби. Так, було показано, що у горців рівні ХС та ЛПНЩ у плазмі крові знижені [13]. Разом із тим, у разі недостатності пристосувальних механізмів до дії хронічного ГТ, можуть розвиватись патологічні порушення, провідною ланкою яких є саме зниження енергоутворення [13]. Одним із наслідків енергодефіциту в умовах стрес-факторів різного генезу є ослаблення синтезу фосфоліпідів та підвищення рівня ліпідів в крові в результаті розщеплення жирової тканини.

Через 17 діб після опромінювання не виявлено достовірних змін рівня ЛПВЩ в плазмі крові дорослих щурів. У старих опромінених щурів рівень ЛПВЩ підвищувався в порівнянні з контрольною групою на 22 %, що можливо, є захисною реакцією організму на дію ІВ.

Через 17 діб після дії ІГТ протягом 2 тижнів рівень ЛПВЩ в плазмі крові дорослих щурів достовірно не змінювався в порівнянні з контролем та групою опромінювання. У старих опромінених щурів ІГТ запобігало підвищенню ЛПВЩ в крові.

Через 17 діб після опромінювання рівень ХС у тканині печінки дорослих та старих щурів підвищувався в порівнянні з контролем, що є проявом порушення ліпідного обміну і ознакою розвитку метаболічного синдрому.

Можливо, причиною підвищення рівня ХС у печінці опромінених щурів є радіаційно-індукована активація процесів ПОЛ у тканині печінки. В результаті оксидативного стресу може відбуватися некроз і апоптоз гепатоцитів з розвитком жирової дистрофії в печінковій тканині [14]. Разом

з тим, в контрольних групах рівень ХС у тканині печінки старих щурів був достовірно вищим у порівнянні з дорослими - на 21 %.

Проведення ІГТ протягом 2 тижнів запобігало підвищенню рівня ХС у тканині печінки, як у дорослих, так і у старих щурів у вказаний термін після опромінювання. Рівень ХС у тканині печінки дорослих опромінених тварин, яких попередньо піддавали дії ІГТ, був достовірно нижчим у порівнянні з опроміненими тваринами без впливу ІГТ. Але якщо в старих опромінених тварин ІГТ відновлювало рівень ХС в тканині печінки до рівня в контролі, у дорослих опромінених тварин, попередньо підданих ІГТ, зазначений показник був достовірно вищим на 26 % у порівнянні з контролем.

Можливо, зниження рівня ХС у тканині печінки опромінених тварин обох вікових груп, попередньо підданих ІГТ, є наслідком зниження в результаті ІГТ радіаційно-індукованої активації процесів ПОЛ, що запобігало некрозу і апоптозу гепатоцитів з подальшим розвитком жирової дистрофії в печінковій тканині.

Висновки

Попереднє 2-тижневе ІГТ, проведене перед одноразовим опромінюванням дорослих і старих щурів у сублетальній дозі, запобігало підвищенню маси тіла дорослих тварин через 17 діб після опромінювання, підвищенню рівня ХС в крові та в тканині печінки старих тварин та знижувало рівень ХС в тканині печінки дорослих щурів у порівнянні з групою опромінених тварин, яких не піддавали ІГТ, що вказує на позитивний вплив ІГТ на ліпідний обмін в опромінених тварин обох вікових груп.

Перспективи подальших досліджень

Отримані нами результати свідчать про доцільність подальшого дослідження радіопротекторних ефектів ІГТ.

Література. 1. Статистичний довідник. Показники здоров'я і надання допомоги населенню України, що постраждало внаслідок аварії на ЧАЕС. - К.: МОЗ України, Мінчорнобиль України. - 1999. - 400 с. 2. Ионизирующая радиация и инсулинорезистентность / [Зуева Н.А., Коваленко А.Н., Ефимов А.С., Тронько Н.Д.]. - Киев: Здоров'я, 2004. - 198 с. 3. Метаболический синдром. Под редакцией Г.Е. Ройтберг. - Москва: "МЕДпресс-информ", 2007. - 224 с. 4. Lehto S. Cardiovascular risk factors clustering with endogenous hyperinsulinemia predict death from coronary heart disease in patients with type II diabetes / S.Lehto, T. Ronnema, K. Pyorala [et. al.] // Diabetologia. - 2000. - V. 43. - P. 148. 5. Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans / P.Bjorntorp // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. - 1996. - 20. - P. 291-302. 6. Фролькис В.В. Старение. Нейрогормональные механизмы / В.В.Фролькис - Киев: Наукова думка, 1981. - 320 с. 7. Горанчук В.В. Гипокситерапия / В.В. Горанчук, Н.И. Сапова, А.О. Иванов - СПб: ООО "ЭЛБИ - СПб", 2003. - 536 с. 8. Александров С.Н. Патогенез сокращения про-

должительности жизни облученных биологических объектов // В кн.: Проблемы радиационной геронтологии. / Под ред. С.Н. Александрова. Москва: Атомиздат, 1978. - С. 193-207. 9. Гартман Е.В. Метаболические реакции пострадиационного синдрома и их коррекция внутренним приемом минеральной воды "ДОНАТ Mg" / Е.В. Гартман, И.П.Бобровницкий. - Москва: Изд-во РНЦ восстановительной медицины и курортологии. МЗ РФ, 2004. - 54 с. 10. Портніченко Г.В. Зміни обміну ліпідів та експресії регуляторних білків при впливі високогірної гіпоксії / Г.В.Портніченко, Ф.Х.Бічекуєва, О.М.Бакуновський [та ін.] // Таврич. медико-біологіч. весник. - 2012. - Т. 15, № 3, ч. 2 - С. 370. 11. Манучехр Ватанха Радіаційно-індуковані зміни вмісту ліпідів у плазмі крові після фракціонованого та тривалого опромінення лабораторних щурів γ -квантами ^{60}Co / Ватанха Манучехр, Я.І.Серкіз // Ядерна фізика та енергетика. - 2009. - Т. 10, № 3. - С. 310-316. 12. Чоботько Г.М. Перспективні дослідження вмісту загального холестерину крові людей, які зазнали дії іонізуючого опромінення в результаті аварії на Чорнобильській АЕС / Г.М.Чоботько // Укр. радіол. журн. - 1998. - № 6. - С. 80-83. 13. Сутковой Д.А. Неспецифическая резистентность организма и влияние условий высокогорья / Д.А.Сутковой, В.А.Барабой. - В кн.: Адаптация и резистентность организма в условиях гор: Сб. науч. тр. Киев: Наук. думка, 1986.-С. 96-104. 14. Журавлева Л.В. Современные патогенетические аспекты влияния дислипидемии на развитие неалкогольного стеатогепатита у больных сахарным диабетом / Л.В.Журавлева, А.В.Власенко // Междунар. эндокринолог. журн. - 2010. - Т. 32, № 8. - С. 45-48.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРВАЛЬНОЙ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ТРЕНИРОВКИ НА ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Е.Н. Горбань, Н.В. Топольникова, Е.В. Подьяченко

Резюме. Цель работы - исследовать радиопротекторное влияние хронической интервальной гипоксической тренировки (ИГТ) на некоторые показатели липидного обмена взрослых и старых крыс в относительно отставленный срок после однократного облучения в сублетальной дозе. Хроническая ИГТ течение 2-х недель, проведенная перед однократным рентгеновским облучением в сублетальной дозе 5 Гр, оказывала через 17 суток после облучения положительное влияние на липидный обмен облученных животных обеих возрастных групп: у взрослых животных предотвращала повышение массы тела и способствовала снижению уровня холестерина (ХС) в ткани печени; у старых животных предотвращала повышение уровня ХС в крови и в ткани печени.

Ключевые слова: интервальная гипоксическая тренировка, ионизирующее излучение, липидный обмен, холестерин, липопротеины высокой плотности.

THE EFFECT OF INTERVAL HYPOXIC TRAINING ON LIPID METABOLISM OF ADULT AND OLD RATS AFTER A SINGLE EXPOSURE

E.M. Gorban, N.V.Topolnikova, O.V.Podjachenko

Objective: To determine the effect of chronic intermittent hypoxic training (IHT) on some indices of lipid metabolism in the relatively remote period (17 days) after a single X-ray irradiation (X-irr.) at a sublethal dose.

Methods: Male adult (7-8 months) and old (23-24 months) rats of Wistar population were used. Animals were divided into 4 groups: I - control; II - animals taken into experiment since 17 days after single X-irr. exposure at dose of 5 Gy (dose rate 0.00129 C/kg per/min), exposition time - 10 min); III - animals were exposed to IHT for 2 weeks (breathing of air mixture containing 12 % of O₂ for two hours daily, 5 days per week); IV - IHT + X-irr. exposure (animals were irradiated one day after exposure to IHT). Body-weight, high density lipoproteins and

cholesterol (CH) levels in plasma and CH level in the liver tissue were determined.

Results: 17 days later after termination of the 2-week IHT body weight loss of adult and old rats by 13% and 14%, respectively. Was observed 17 days later after exposure to X-irr. It has been identified weight gain of adult rats in comparison with control by 12%. In the old irradiated animals significant changes in body weight in comparison with control ones were not found. Blood plasma CH level of irradiated adult rats was not significantly changed as compared with control group. The old irradiated rats revealed a significant increase of blood plasma CH level as compared with control by 17%. 17 days later after exposure to X-irr. CH level in the liver tissue of adult and old rats increased in comparison with control by 39% and 15%, respectively, which is a manifestation of lipid metabolism disorders and feature of the metabolic syndrome. Chronic IHT for 2 weeks before the single X-irr. exposure produced

17 days later after exposure a positive effect on lipid metabolism of irradiated animals of both age groups: in adult animals it prevented the increase in body weight and helped to reduce the CH level in the liver tissue; in old ones it prevented the increase of CH level in the blood and liver tissue.

Conclusion: Chronic IHT of adult and old rats during 2 weeks prior to a single X-irr. exposure at a sublethal dose can prevent 17 days later after irradiation manifestations of some radioinduced effects.

Key words: intermittent hypoxic training, ionizing radiation, lipid metabolism, cholesterol, high density lipoproteins.

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine, Kiev, Ukraine

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.46-50.

Надійшла до редакції 20.09.2014

Рецензент – проф. Федів О.І.

© Є.М. Горбань, Н.В. Топольнікова, О.В. Под'яченко, 2014

УДК 616.12-008.1 + 616-002-008.953-091

Л.В. Глушко,
С.В. ФедоровДВНЗ "Івано-Франківський
національний медичний університет"КІЛЬКІСТЬ ЛЕЙКОЦИТІВ ТА ПОКАЗНИКИ
ЛЕЙКОЦИТАРНИХ ІНДЕКСІВ ПРИ
СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**Ключові слова:** серцева недостатність, лейкоцити, лейкоцитарні індекси**Резюме.** Метою роботи було дослідити кількість лейкоцитів периферійної крові та показники лейкоцитарних індексів у хворих із серцевою недостатністю (СН) ішемічного генезу. Обстежено 357 хворих із синдромом СН II-IV ФК (NYHA) ішемічного генезу та 30 практично здорових осіб. Визначали абсолютну кількість лейкоцитів, їх субпопуляцій; проводили обчислення ряду лейкоцитарних індексів: індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів (ІСНМ), індексу співвідношення лімфоцитів до моноцитів (ІСЛМ), індексу співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ) та індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів та лімфоцитів (ІСН/ЛМ). Встановлено, що СН характеризується зростанням кількості лейкоцитів периферійної крові (головним чином, за рахунок нейтрофілів та лімфоцитів), що проявляється також зростанням ряду лейкоцитарних індексів. Зростання числа лейкоцитів загалом та нейтрофілів зокрема призводять до порушення процесів провідності та зниження фракції викиду лівого шлуночка.**Вступ**

Синдром серцевої недостатності (СН) є досить поширеним серед населення планети. У розвинутих країнах світу він складає 1-2 % серед усіх захворювань, а в осіб у віці понад 70 років - 10 %. У країнах Європи близько 10 мільйонів осіб страждає на СН зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка та в близько 10 мільйонів верифікують СН зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка [3]. Щорічні витрати (прямі та опосередковані) на лікування зазначеного синдрому тільки в США складають понад 33 мільярда доларів [4]. Основна частка коштів при цьому витрачається на періоди госпіталізації пацієнтів з приводу загострень СН [8].

Ряд досліджень свідчать про роль запалення в розвитку та прогресуванні СН, розглядаються можливості використання його елементів в якості цілей лікування. Запальні маркери (С-реактивний протеїн, фактор некрозу пухлин- α , інтерлейкін-6 тощо) підвищені в пацієнтів із систолічною дисфункцією та при дестабілізації СН, а також асоціюються з несприятливим прогнозом [7]. Водночас, результати популяційних досліджень доводять роль зазначених показників у виникненні СН в майбутньому [5].

Кількість лейкоцитів є маркером системного запалення, проте дані щодо їхньої асоціації зі СН є суперечливими [2, 9].

Мета дослідження

Дослідити кількість лейкоцитів периферійної

крові та показники лейкоцитарних індексів у хворих із СН ішемічного генезу.

Матеріал і методи

В період 2012-2014 років на базі кардіологічного відділення центральної міської клінічної лікарні м. Івано-Франківська було проведено обсерваційне кросс-секційне дослідження типу "випадок-контроль". Обстежено 357 хворих із синдромом СН II-IV ФК (NYHA) ішемічного генезу та 30 практично здорових осіб. Діагноз верифікували з використанням лабораторно-інструментальних методів відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2012, 2013). Проведення дослідження ґрунтувалося на засадах етичних принципів щодо наукових досліджень із включенням людей (Хельсінська декларація) та положень рекомендацій належної клінічної практики (GCP - good clinical practice). Дизайн дослідження був затверджений комісією з питань етики ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет". Усі учасники підписували інформовану згоду. Вивчали анамнез. Із інструментальних методів застосовували електрокардіографію в 12-ти стандартних відведеннях в положенні лежачи після 5 хвилин відпочинку (апарат Cardiofax ECG882 OG, Німеччина); трансторакальну ехокардіографію (апарат Toshiba Nemio XG, Японія). Визначали абсолютну кількість лейкоцитів, їх субпопуляцій; проводили обчислення ряду лейкоцитарних індексів: індексу співвідношення нейтрофілів до моно-

цитів (ІСНМ), індексу співвідношення лімфоцитів до моноцитів (ІСЛМ), індексу співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (ІСНЛ) та індексу співвідношення нейтрофілів до моноцитів та лімфоцитів (ІСН/ЛМ) [1].

Критеріями виключення слугували: несинусовий ритм; фактори, які спричиняли вплив на число лейкоцитів (інфекційні та запальні недуги, пухлини, ниркова недостатність, використання стероїдних гормонів); СН неішемічного генезу; гострий коронарний синдром.

Статистичний аналіз здійснювали із використанням стандартного пакету програм Statistica 6.1 (StatSoft, Tulsa, OK, USA); дані вважались достовірними при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Середній вік ($M \pm \sigma$) обстежених пацієнтів із СН склав ($67,98 \pm 12,06$) років. Серед когорти хво-

рих 79 осіб (22,18 %) були жіночої статі. II клас СН (NYHA) був верифікований у 63 пацієнтів (17,65 %); III - у 238 (66,67 %); IV - у 56 (15,68 %). 267 (74,78 %) хворих мали в анамнезі інфаркт міокарда. У 27 осіб (7,56 %) відмічали повторні випадки інфаркту міокарда. Кардіосклероз вогнищевий був діагностований у решти 90 обстежених хворих.

У крові хворих із СН ішемічного генезу (табл. 1) спостерігається достовірно більше значення числа лейкоцитів на противагу контролю: ($6,81 \pm 0,13$) $\times 10^9/\text{л}$ та ($5,49 \pm 0,06$) $\times 10^9/\text{л}$ відповідно ($p < 0,01$). Серед популяційного складу білих кров'яних тілець при СН відмічали збільшення кількості лімфоцитів: ($1,98 \pm 0,05$) $\times 10^9/\text{л}$ проти ($1,41 \pm 0,03$) $\times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$), а також - нейтрофілів: ($4,23 \pm 0,09$) $\times 10^9/\text{л}$ проти ($3,65 \pm 0,05$) $\times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

Аналіз показників лейкограми залежно від статі (табл. 2) показав, що у хворих чоловіків із

Таблиця 1

Показники лейкограми в обстежених осіб

Показник, $\times 10^9/\text{л}$	Хворі, $n=357$	Контроль, $n=30$
Лейкоцити	$6,81 \pm 0,13^{**}$	$5,49 \pm 0,06$
Лімфоцити	$1,98 \pm 0,05^{**}$	$1,41 \pm 0,03$
Моноцити	$0,39 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,01$
Нейтрофіли	$4,23 \pm 0,09^*$	$3,65 \pm 0,05$

Примітка: достовірність різниці між показниками - * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Таблиця 2

Статеві відмінності лейкограми у хворих із СН

Показник, $\times 10^9/\text{л}$	Чоловіки, $n=278$	Жінки, $n=79$
Лейкоцити	$6,96 \pm 0,16$	$6,37 \pm 0,06$
Лімфоцити	$2,03 \pm 0,05^*$	$1,78 \pm 0,08$
Моноцити	$0,40 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,03$
Нейтрофіли	$4,27 \pm 0,10$	$4,11 \pm 0,17$

Примітка: достовірність різниці між показниками - * $p < 0,05$

СН відмічається більша кількість лімфоцитів, ніж у жінок: відповідно ($2,03 \pm 0,05$) $\times 10^9/\text{л}$ та ($1,78 \pm 0,08$) $\times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$).

За умови наявності СН спостерігали зростання ряду лейкоцитарних індексів (табл. 3) - ІСНЛ: $14,60 \pm 0,50$ проти $11,44 \pm 0,41$ у групі контролю ($p < 0,05$) та ІСЛМ: $7,05 \pm 0,27$ проти $4,39 \pm 0,12$ ($p < 0,01$). Гендерних відмінностей між показни-

ками лейкоцитарних індексів у хворих із СН відмічено не було (табл. 4).

Проведений кореляційний аналіз засвідчив слабкої сили прямий зв'язок між кількістю нейтрофілів периферійної крові у хворих із СН та величиною інтервалів на ЕКГ: QRS ($r=0.19$, $p < 0,05$), QT ($r=0.14$, $p < 0,05$), QTc ($r=0.14$, $p < 0,05$). Разом з тим, між кількістю лейкоцитів та нейт-

Таблиця 3

Показники лейкоцитарних індексів в обстежених осіб

Показник, $\times 10^9/\text{л}$	Хворі, $n=357$	Контроль, $n=30$
ІСНЛ	$14,60 \pm 0,50^*$	$11,44 \pm 0,41$
ІСЛМ	$7,05 \pm 0,27^{**}$	$4,39 \pm 0,12$
ІСНМ	$2,54 \pm 0,11$	$2,63 \pm 0,07$
ІСН/ЛМ	$1,95 \pm 0,05$	$2,14 \pm 0,06$

Примітка: достовірність різниці між показниками - * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Таблиця 4

Статеві відмінності лейкоцитарних індексів у хворих із СН

Показник, $\times 10^9/\text{л}$	Чоловіки, n=278	Жінки, n=79
ІСНЛ	14,10 \pm 0,51	16,29 \pm 1,32
ІСЛМ	6,95 \pm 0,29	7,39 \pm 0,66
ІСНМ	2,52 \pm 0,13	2,62 \pm 0,16
ІСН/ЛМ	1,92 \pm 0,05	2,04 \pm 0,11

Примітка: достовірність різниці між показниками - * $p < 0,05$

рофілів і фракцією викиду лівого шлуночка (за даними ЕхоКГ) існує зворотній, слабкої сили кореляційний зв'язок: відповідно $r = -0.13$, $p < 0,05$ і $r = -0.20$, $p < 0,05$.

Отримані дані співставимі з результатами ряду багатоцентрових досліджень (ARIC, TIMI, SOLVD тощо), які показали роль кількості лейкоцитів (особливо, - гранулоцитів) у несприятливому прогнозі при інфаркті міокарда, серцевій недостатності та в хворих із іншими серцево-судинними захворюваннями [9].

Зростання кількості лімфоцитів при СН може бути свідченням активності хронічного запального процесу. Ряд експериментальних досліджень показують, що ішемічне ушкодження міокарду обумовлює появу міокардіальних протеїнів у крові, що призводить до активації В-лімфоцитів. Останні, в свою чергу, стимулюють Т-лімфоцити та фактори неспецифічної резистентності, які поглиблюють пошкодження. Активовані В-клітини синтезують антитіла, які депонуються в міокарді (через F(ab), Fc, Fc γ -рецептори). Водночас, разом із Т-клітинами обумовлюють надмірну продукцію прозапальних цитокінів (інтерлейкінів -1, -6; фактора некрозу пухлин - α тощо) [6].

Висновки

1. Серцева недостатність характеризується збільшенням кількості лейкоцитів периферійної крові (головним чином, за рахунок нейтрофілів та лімфоцитів), що проявляється також зростанням ряду лейкоцитарних індексів.

2. Зростання числа лейкоцитів загалом та нейтрофілів зокрема призводять до порушення процесів провідності міокарда та зниження фракції викиду лівого шлуночка.

Перспективи подальших досліджень

Розробка терапевтичних засобів впливу на запальний процес при серцевій недостатності.

Література. 1. Лебедев К.А. Иммунограмма в клинической практике. / К.А. Лебедев, И.Д. Понякина. - М: Наука, 1990. - 224 с. 2. Engstrom G. Leukocyte count and incidence of hospitalizations due to heart failure. / G. Engstrom, O. Melander, B. Hedblad // Circ. Heart Fail. - 2009. - Vol. 2. - P. 217-222. 3. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the

Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. / J.J. McMurray, S. Adamopoulos, S.D. Anker [et al.] // Eur. J. Heart Fail. - 2012. - Vol.14 (8). - P.803-69. 4. Heart disease and stroke statistics-2007 update: a report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. / V. Rozamond, K. Flegal, G. Friday [et al.] // Circulation. - 2007. - Vol. 115. - P. 69-171. 5. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study / A. Kalogeropoulos, V. Georgiopoulou, B.M. Psaty [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2010. - Vol. 55. - P. 2129-2137. 6. Kaya Z. Autoantibodies in heart failure and cardiac dysfunction. / Z. Kaya, C. Leib, H.A. Katus // Circ. Res. - 2012. - Vol.110 (1). - P.145-58. 7. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review. / J.P. Araujo, P. Lourenco, A. Azevedo [et al.] // J. Card. Fail. - 2009. - Vol.15. - P.256-266. 8. The hospital cost of care, quality of care, and readmission rates: penny-wise and pound-foolish? / L.M. Chen, A.K. Jha, S. Guterman [et al.] // Arch. Intern. Med. - 2010. - Vol.170 (4). - P.340-346. 9. White blood cell count, C-reactive protein, and incident heart failure in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / W. Bekwelem, P.L. Lutsey, L.R. Loehr [et al.] // Ann. Epidemiol. - 2011. - Vol.21. - P. 739-748.

КОЛИЧЕСТВО ЛЕЙКОЦИТОВ И ПОКАЗАТЕЛИ ЛЕЙКОЦИТАРНЫХ ИНДЕКСОВ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.В. Глушко, С.В. Федоров

Резюме. Целью работы было исследование количества лейкоцитов периферической крови и показателей лейкоцитарных индексов у больных с сердечной недостаточностью (СН) ишемического генеза. Обследованы 357 больных с синдромом СН II-IV ФК (NYHA) ишемического генеза и 30 практически здоровых персон. Определяли абсолютное количество лейкоцитов, их субпопуляций; рассчитывали лейкоцитарные индексы: индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам (ИСНМ), индекс соотношения лимфоцитов к моноцитам (ИСЛМ), индекс соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (ІСНЛ) и индекс соотношения нейтрофилов к моноцитам и лимфоцитам (ІСН/ЛМ). Определено, что СН характеризуется увеличением количества лейкоцитов периферической крови (главным образом, за счет нейтрофилов и лимфоцитов), что проявляется увеличением ряда лейкоцитарных индексов. Увеличение количества лейкоцитов и нейтрофилов приводит к нарушению процессов проводимости в миокарде и уменьшению фракции выброса левого желудочка.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, лейкоциты, лейкоцитарные индексы

WHITE BLOOD CELL COUNT AND LEUKOCYTE INDEXES IN HEART FAILURE

L.V. Glushko, S.V. Fedorov

Abstract. The purpose of study was to investigate white blood cell count in peripheral blood and leukocyte indexes in patients with heart failure (HF) of ischemic genesis. 357 patients

with HF - FC II-IV (NYHA) of ischemic genesis and 30 apparently healthy persons were observed. The leukocyte count, their subpopulation in blood and leukocyte indexes: index of neutrophils to monocytes ratio (INMR), index of neutrophils to mononuclear cells ratio (IN/LM), index of neutrophils to lymphocytes ratio (INLR), index of lymphocytes to monocytes ratio (ILMR) were examined. It has been established, that HF is characterized by WBC count increase (mainly at the expense of neutrophils and lymphocytes) that is manifested by leukocyte

indexes increase. Increase of WBC and neutrophils results in the processes of disturbances in myocardial conduction and LVEF decrease.

Key words: heart failure, white blood cells, leukocyte indexes

SHEE "Ivano-Frankivsk National Medical University"

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №3 (49).-P.51-54.

Надійшла до редакції 09.09.2014

Рецензент – проф. Т.О.Лащук

© Л.В. Глушко, С.В. Федоров, 2014

УДК 618.11/16-002-053.6-07-08-084

К.Ю. ГуменнаБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ЗМІНИ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПІХВИ У
ДІВЧАТ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ,
ХВОРИХ НА САЛЬПІНГООФОРИТ**

Ключові слова: запалення, мікроорганізми, сальпінгоофорит, мікробіоценоз піхви, дисбіоз, дівчата пубертатного віку.

Резюме. Сучасний методичний рівень розвитку клінічної мікробіології дозволяє значною мірою розширити наші уявлення про стан мікробіоценозу репродуктивних органів у жінок і підлітків та показати, що порушення мікробіоценозу статевих органів жінки може призвести до різноманітних патологічних процесів. У статті наведені данні обстеження мікрофлори піхви 110 дівчат пубертатного віку, хворих на сальпінгоофорит та 31 практично здорової дівчинки. Результати дослідження, у подальшому, дозволять більш точно обрати хіміотерапевтичний препарат, враховуючи інфекційний збудник та застосувати комплекс терапевтичних заходів для відновлення нормоценозу вагінальної ділянки.

Вступ

Дисбіоз, сформований за різних причин є основою, на фоні якого формуються запальні процеси у вагіні та інших репродуктивних органах [1,3]. Поява дріжджоподібних грибів роду *Candida* у підвищеному популяційному рівні на слизових оболонках будь-яких відкритих порожнин є безпосередньою причиною та інформацією про розвиток як дисбіозу, так і запального процесу, в окремих випадках, тяжкої інфекційної патології жіночих статевих органів, плода та новонародженого [2,5,6,8,9]. Крім того, гнійно-запальні процеси, обумовлені патогенними та умовно патогенними мікроорганізмами, є найбільш частою причиною неплідності подружньої пари. Клінічне значення сальпінгоофориту визначається тим, що він збільшує ризик розвитку таких ускладнень, як неплідність, викидень, передчасні пологи, передчасний вилив навколоплідних вод, хоріоамніотит, внутрішньоутробне інфікування плоду та ін.[3,7,10]. Загальна кількість бактерій в 1 мл вагінального секрету практично здорової жінки сягає 107-109 колонійутворюючих одиниць в 1 мл (КУО/мл). Видовий склад мікробіоти вульвовагінальної ділянки може бути представлений 7 видами грамположитивних і 12 видами грамнегативних паличок та 14 видами грамнегативних коків. В одному мл вагінального секрету практично здорової жінки міститься біля 100 млн. облігатних і факультативних анаеробних та аеробних бактерій та один млрд. облігатних анаеробних аспаргенних грамположитивних колонійутворюючих клітин. Тобто, у практично здорової жінки анаеробні бактерії у жіночих статевих шляхах переважають над факультативними анаеробними та аеробними бактеріями у співвідношенні 10:1[1,10].

© К.Ю. Гуменна, 2014

Мета дослідження

За допомогою сучасних методик визначити та ідентифікувати якісний та кількісний склад мікробіоти вагінального тракту дівчат пубертатного віку, хворих на сальпінгоофорит.

Методи дослідження

З метою визначення видового складу мікробіоти вагінального вмісту у 110 дівчат пубертатного періоду, хворих на сальпінгоофори та 31 практично здорової дівчинки, за допомогою спеціальних інструментів забирали стерильними мікропіпетками 0,5-2 мл вагінального вмісту, який, як правило, був у вигляді мутної рідини. Цей матеріал не пізніше 2 годин після забору засівали на тверде поживне середовище, оптимальне для кожного таксону, де одержували ізольовані колонії. З останніх одержували чисті культури, які ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними і біохімічними властивостями. Крім цього, використовували мікроскопічний метод виявлення *Trichomonas vaginalis*, а також імуноферментний метод виявлення антигенів або антитіл стосовно мікроорганізмів та метод полімеразної ланцюгової реакції. Типологію домінантних мікроорганізмів проводили на підставі визначення індексу постійності виду (роду). Для характеристики різноманіття мікробіоценозу вагінального вмісту дівчат пубертатного періоду вираховували індекс видового багатства Маргалєфа та індекс видового різноманіття Уітеккера. Останні є рейтинговими показниками, які характеризують просторово-харчові ресурси та умови середовища існування мікроорганізмів. Для визначення ступеня домінування видів (родів) мікроорганізмів у біотопі вираховували індекси видового домінування за Бергером-Паркером і

Сімпсоном.

Обговорення результатів дослідження

Із патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, що персистують у вагінальному вмісті дівчат пубертатного періоду, хворих на сальпінгоофорит, за індексом домінування Бергера-Пар-

кера і Сімпсона, а також за індексом видового багатства Маргалефа, індексом Уітеккера домінуючими у біотопі хворих дівчат є умовно патогенні дріжджоподібні гриби роду *Candida*, вагінальні трихомонади, уреоплазми, гарднерели, кишкова паличка, ентерокок, епідермальний стафілокок і золотистий стафілокок (табл. 1).

Таблиця 1

Видовий склад мікробіоти вагінального вмісту дівчат пубертатного періоду, хворих на сальпінгоофорит

Мікроорганізми	Обстежено хворих (дівчат)	Виділено та ідентифіковано штамів	Індекс видового багатства Маргалефа	Індекс постійності	Частота зустрічання	Індекс Уітеккера	Індекс домінування за	
							Бергером-Паркером	Сімпсоном
1. Облігатні анаеробні бактерії								
<i>Lactobacillus</i> spp.	110	5	0,02	4,55	0,02	0,95	0,024	0,046
<i>Bacteroides</i> spp.	110	9	0,04	8,18	0,04	1,70	0,043	0,166
<i>Peptococcus niger</i>	110	2	<0,01	1,82	0,01	0,38	0,010	0,005
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	110	4	0,01	3,64	0,02	0,76	0,019	0,028
2. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми								
<i>Staphylococcus aureus</i>	110	10	0,04	9,09	0,05	1,89	0,048	0,207
<i>S. epidermiditis</i>	110	14	0,06	12,73	0,07	2,65	0,067	0,419
<i>Enterococcus faecalis</i>	110	16	0,07	14,55	0,08	3,02	0,077	0,552
<i>Escherichia coli</i>	110	18	0,08	16,36	0,09	3,40	0,089	0,704
<i>Proteus vulgaris</i>	110	1	<0,01	0,91	<0,01	0,19	0,005	-
<i>Gardnerella vaginalis</i>	110	21	0,10	19,09	0,10	3,97	0,100	0,966
<i>Candida albicans</i>	110	35	0,16	31,82	0,17	6,62	0,167	2,737
3. Мікроорганізми із внутрішньоклітинним механізмом розвитку								
<i>Ureaplasma</i> spp.	110	23	0,11	20,91	0,11	4,35	0,110	1,184
<i>Mycoplasma</i> spp.	110	21	0,10	19,09	0,10	3,97	0,100	0,966
<i>Chlamidia</i> spp.	110	4	0,01	3,64	0,02	0,76	0,019	0,028
4. Найпростіші								
<i>Trichomonas vaginalis</i>	110	26	0,12	23,64	0,12	4,91	0,124	1,495

Саме для цих мікроорганізмів у вагінальному вмісті дівчат пубертатного періоду, хворих на сальпінгоофорит, створені оптимальні просторово-харчові ресурси та умови біотопу для існування - росту і розвитку цих мікроорганізмів, які формують запальний процес у придатках матки.

У зразках вагінального вмісту 110 дівчат пубертатного періоду, хворих на сальпінгоофорит, виділено та ідентифіковано 209 штамів мікроор-

ганізмів, які відносяться до 15 різних таксономічних груп. Монокультура патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів контамінує і персистує у 34,55% дівчат пубертатного періоду, хворих на сальпінгоофорит. У більшості (65,45%) пацієнток у вагінальному вмісті персистують асоціації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, які складаються із двох (45,45%), трьох (13,64%), чотирьох (4,55%) та п'яти (1,81%) ком-

Таблиця 2

Асоціації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, що персистують у вагінальному секреті дівчат пубертатного періоду, хворих на сальпінгофорит

Обстежено дівчат	Виділено та ідентифіковано штамів	Монокультура	Асоціації, що складаються із			
			двох таксонів	трьох таксонів	чотирьох таксонів	п'яти таксонів
110	209	38	50	15	5	2
Відносна кількість асоціацій, %		34,55	45,45	13,64	4,55	1,81
Виділено штамів		38	100	45	20	10

понентних (штамів) таксонів (табл.2).

Висновки

1. У вагінальному вмісті дівчат пубертатного періоду, хворих на сальпінгофорит, персистують (64,45%) асоціації патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів, що складаються із 2-х, 3-х, 4-х і 5-ти видів різних грампозитивних і грамнегативних бактерій, найпростіших, дріжджоподібних грибів роду *Candida*, внутрішньоклітинних збудників, які відносяться до 15 різних таксономічних груп.

2. У 34,55% дівчат пубертатного періоду, хворих на сальпінгофорит, виявлена монокультура патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів.

3. У результаті проведених мікробіологічних досліджень виявлено, що співвідношення облигатних анаеробних до факультативних анаеробних та аеробних мікроорганізмів у вагінальному вмісті дівчат, хворих на сальпінгофорит, складає 1 до 9,5, що засвідчує глибокі порушення видового складу мікробіоценозу піхви.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення змін показників загального та місцевого імунітету у дівчат пубертатного віку, хворих на сальпінгофорит.

Література. 1. Боднарюк Н.Д. Нормальна мікрофлора порожнини піхви та її зміни в жінок у різні вікові періоди / Н.Д. Боднарюк // Бук. мед. вісник. - 2007. - Т. 11, №4. - С. 128-131. 2. Боднарюк О.І. Роль грибів роду *Candida* в розвитку сальпінгофоритів у дівчат-підлітків / О.Боднарюк, О.Андрієць, А.Андрієць // Клінічна та експериментальна патологія. - 2011. - Т. 10, №4. - С. 133-135. 3. Гопчук О.М. Сучасний стан проблеми запальних захворювань придатків матки (огляд літератури) / О.М. Гопчук // Здоров'я жінчини. - 2011. - №7. - С. 54-58. 4. Hainer B.L. Vaginitis: diagnosis and treatment / B.L. Hainer, M.V. Gibson // Am. Fam. Physician. - 2011. - Vol. 83, № 7. - P. 807-815. 5. Horowitz B.J. Evolving pathogens in vulvovaginal

candidiasis: Implications for patient care / B.J. Horowitz, D. Giaquinta, S. Ito // J. Clin. Pharmacol. - 1992. - Vol. 32. - P. 248-255. 6. Kennedy M.A. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans *Candida* Species: New Insights / M.A. Kennedy, J.D. Sobel // Curr. Infect. Dis. Rep. - 2010. - Vol. 12, № 6. - P. 465. 7. Lamont R.F. The role of bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, abnormal vaginal flora and the risk of preterm birth / R.F. Lamont, D. Taylor-Robinson // BJOG. - 2010. - Vol. 117, № 1. - P. 119-120. 8. Sobel J.D. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis / J.D. Sobel, W. Chaim // J. Clin. Microbiol. - 1998. - Vol. 34 (10). - P. 2497-2499. 9. Taylor B.D. Management of Chlamydia trachomatis genital tract infection: screening and treatment challenges / B.D. Taylor, C.L. Haggerty // Infect. Drug. Resist. - 2011. - Vol. 4. - P. 19-29. 10. Tempera G. Management of aerobic vaginitis / G. Tempera, P.M. Furneri // Gynecol. Obstet. Invest. - 2010. - Vol. 70, № 4. - P. 244-249.

ИЗМЕНЕНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА У ДЕВОЧЕК ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА, БОЛЕЮЩИХ САЛЬПИНГОФОРИТОМ

Е.Ю. Гуменная

Резюме. Современный методичный уровень развития клинической микробиологии позволяет в значительной степени расширить наше представление о состоянии репродуктивных органов у женщин и подростков, показать, что нарушение микробиоценоза половых органов женщины может привести к разнообразным патологическим процессам. В статье приведены данные обследования микрофлоры влагалища 110 девочек пубертатного возраста, болеющих сальпингофоритом и 31 практически здоровая девочка. Результаты обследования в дальнейшем разрешат более точно избрать химиотерапевтический препарат, с учетом инфекционного возбудителя и использовать комплекс терапевтических мер для восстановления нормоценоза вагинальной области.

Ключевые слова: воспаление, микроорганизмы, сальпингофорит, микробиоценоз влагалища, дисбиоз, девочки пубертатного возраста.

VAGINAL MICROBIOCENOSIS CHANGES IN PUBERTAL AGE GIRLS, SUFFERING FROM SALPINGOOPHORITIS

К. Yu. Humenna

Abstract. Introduction. Up-to-date methodical level of development of clinical microbiology allows significantly broaden our idea about microbiocenosis state of the reproductive organs in women and teenagers and show that microbiocenosis derange-

ments of a woman's genital organs may result in different pathological processes. Dysbiosis, formed due to various reasons, is the basis, against a background of which inflammatory processes in vagina and other reproductive organs occur. Pyoinflammatory processes, stimulated by pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms, are the most frequent reasons of infertility of married couple. Clinical significance of salpingoophoritis is determined by the fact that it increases the risk development of such complications is infertility, miscarriage, preterm delivery, preterm outflow of amniotic fluid, chorioamnionitis, intrauterine infection and others.

Aim of the research. To determine and identify qualitative and quantitative microbiota composition of the vaginal tract in pubertal age girls, suffering from salpingoophoritis

Methods of the research. Identification of microorganisms was carried out by means of bacteriological, microscopic, immunoenzymatic methods and polymerase chain reaction method.

Conclusions. 1. In the vaginal contents of pubertal age girls, suffering from salpingoophoritis, associations of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms consisting of 2,3,4 and

5 types of different grampositive and gramnegative bacteria, protozoa, Candida, intracellular causative agents which are referred to 15 various taxonomic groups persist (64.65%). 2. Monoculture of pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms was revealed in girls (34.55%) of pubertal period suffering from salpingoophoritis. 3. It was revealed that the ratio of obligate aerobe to facultative anaerobic and aerobic microorganisms in the vaginal content in pubertal age girls, suffering from salpingoophoritis, constitute 1 to 9,5, that is evidence of profound disturbance of microbiocenosis specific composition. 4. Subsequently, the result of investigation will allow to choose chemotherapeutical preparation more exactly, taking into consideration infectious causative agents, and apply a complex of therapeutic measures to renew normocenosis of the vaginal area.

Key words: inflammatory process, microorganisms, salpingoophoritis, vaginal microbiocenosis, dysbiosis, pubertal age girls.

Bucovinian State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.55-58.

Надійшла до редакції 05.09.2014

Рецензент – проф. О.А. Андрієць

© К.Ю. Гуменна, 2014

УДК: 611.216.3.018 - 053.8

І.І. ДячукБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ І ТОПОГРАФО-
АНАТОМІЧНІ ВЗАЄМВІДНОШЕННЯ
СТІНОК КЛИНОПОДІБНОЇ ПАЗУХИ ІЗ
СУМІЖНИМИ СТРУКТУРАМИ В ЗРІЛОМУ
ВІЦІ****Ключові слова:** клиноподібна пазу-
ха, синтопія, зрілий вік, онтогенез.**Резюме.** В процесі макроскопічного, графічного і пластичного ре-
конструювання, рентгенографічного, комп'ютерної томографії
(КТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) визначено ста-
новлення та зміни будови і топографії клиноподібної пазухи в
зрілому віці. Гістологічний метод для вивчення мікроскопічної
будови клиноподібної пазухи з метою об'єктивізації одержаних
даних використані морфометричні методи.**Вступ**

Упродовж багатьох років питання анатомії, топографії і функціональних взаємовідношень структур лицевого відділу залишалися відкритими і вирішувалися в міру розвитку технічного прогресу (Макар Б.Г. і співавт., 2013). Діагностика і лікування захворювань клиноподібної пазухи є більш складним і важчим завданням у порівнянні з захворюваннями інших пазух. Має місце недостатня обізнаність спеціалістів із сучасними анатомо-фізіологічними та інструментальними методами їхнього дослідження і лікування (Пальчун В.Т., 2005)

Збільшення частоти запальних і пухлинних захворювань ЛОР-органів, а також їхніх ускладнень спонукає дослідників до пошуку не тільки нових методів лікування та профілактики патологічних процесів, а й детальнішого вивчення топографо-анатомічних особливостей клиноподібної пазухи.

Мета дослідження

З'ясувати вікові зміни в будові і топографо-анатомічному взаємовідношенні стінок клиноподібної пазухи із суміжними утвореннями в зрілому віці людини.

Матеріали і методи

Проведено дослідження на 40 препаратах трупів людей зрілого віку. Для дослідження використані серії гістологічних зрізів і черепів кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету та Чернівецького патологоанатомічного бюро, згідно з угодою про співпрацю.

Фіксація біологічних об'єктів проводилася спочатку в 5% розчині формаліну впродовж 7 діб, а потім протягом 10 діб у 10% розчині формаліну.

© І.І. Дячук, 2014

Препарати досліджували методами макро-, мікропрепарування, занурювали в 5% розчин формаліну, в якому зрізи зберігалися та використовувалися для вивчення. На одержаних препаратах описували місце відкриття пазухи, розкривали клиноподібну пазуху, вимірювали її розміри, описували особливості стінок. У ряді препаратів відпрепарувували слизову оболонку для гістологічного дослідження.

Обговорення результатів дослідження

Клиноподібна пазуха розташована в тілі клиноподібної кістки. Її передньозадній розмір коливається від 10,0 мм до 46,0 мм, ширина - 10,0-32,0 мм і висота - 9,0-34,0 мм. На всіх препаратах визначалися шість стінок: верхня, нижня, передня, задня, внутрішня та зовнішня (Рис. 1).

Верхня стінка клиноподібної пазухи утворена основою малих крил клиноподібної кістки і медіально від них розташованим зоровими отворами, які продовжувалися в зорові канали.

Найбільшу частину верхньої поверхні зазначеної пазухи утворювало турецьке сідло, на дні якого препарувався гіпофіз, (Рис. 2) прикритий зверху твердою мозковою оболонкою. Товщина верхньої стінки клиноподібної пазухи складає $3,5 \pm 0,56$ мм.

На 14 досліджених препаратах (35%) канали зорових нервів знаходилися досить близько до пазухи. Їх відділяла тонка кісткова пластинка, товщина якої не перевищувала 1,8 мм. На 16 препаратах (40%) їх відділяла кісткова тканина, товщина якої досягала 5,8-7,0 мм. На 10 препаратах (25%) товщина кісткової тканини не перевищувала 2,8-3,0 мм.

Нижня стінка клиноподібної пазухи бере участь в утворенні заднього відділу верхньої стінки носової порожнини і склепіння глотки. Її



Рис.1. КТ. Фронтальний зріз голови людини зрілого віку

1. верхня стінка клиноподібної пазухи; 2. нижня стінка клиноподібної пазухи; 3 - 4. бічні стінки клиноподібної пазухи; 5. перегородка клиноподібної пазухи

товщина становить $5,0 \pm 0,35$ мм.

На одному препараті (2,5%) товщина стінки не перевищувала 1,8 мм. На бічних краях нижньої стінки виявляються поздовжньорозташовані канали крилоподібних нервів, всередині яких

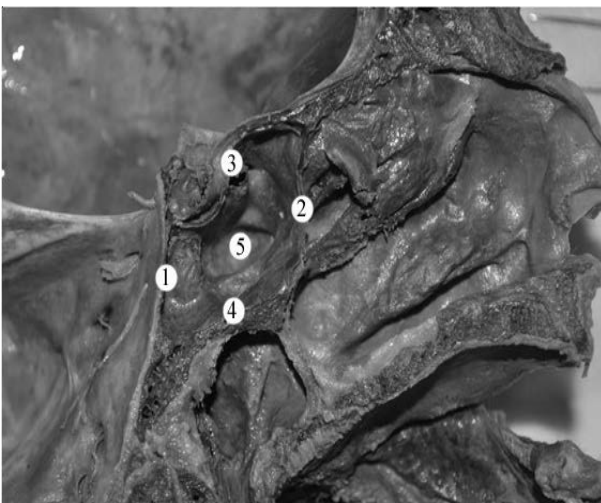


Рис. 3. Сагітальний зріз голови людини зрілого віку

1. задня стінка клиноподібної пазухи; 2. передня стінка клиноподібної пазухи; 3. верхня стінка клиноподібної пазухи; 4. нижня стінка клиноподібної пазухи; 5. порожнина клиноподібної пазухи

зверху донизу.

На 16 досліджених препаратах (40%) між передньою і нижньою стінками пазухи утворювався майже прямий кут. На 2 препаратах (5%) перехід передньої стінки клиноподібної пазухи в нижню мав форму неправильного овалу і визначити межу переходу передньої стінки в нижню майже неможливо. На 8 препаратах (20%) передня стінка була нахилена допереду, а на 3



Рис. 2. Сагітальний зріз голови людини зрілого віку

1. передня стінка клиноподібної пазухи; 2. верхня стінка клиноподібної пазухи; 3. задня стінка клиноподібної пазухи; 4. нижня стінка клиноподібної пазухи; 5. порожнина клиноподібної пазухи

знаходяться нерви крилоподібних каналів.

Передня стінка клиноподібної пазухи також бере участь в утворенні заднього відділу верхньої стінки носової порожнини. (Рис. 3, 4) Вона розташована у фронтальній площині і спрямована

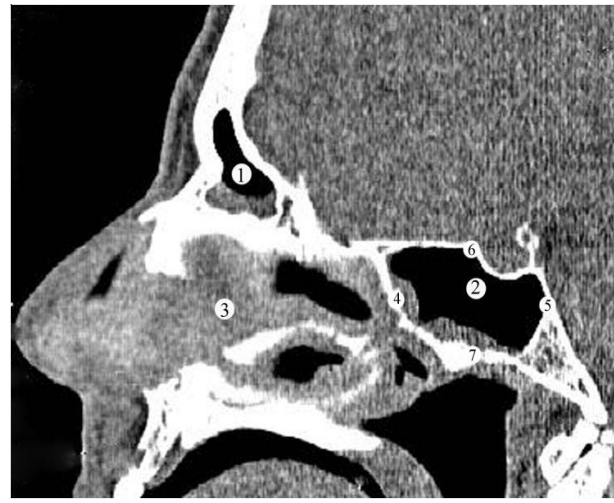


Рис. 4. Сагітальний зріз голови людини зрілого віку

1. лобова пазуха; 2. порожнина клиноподібної пазухи; 3. носова перегородка; 4. передня стінка клиноподібної пазухи; 5. задня стінка клиноподібної пазухи; 6. верхня стінка клиноподібної пазухи; 7. нижня стінка клиноподібної пазухи.

препаратах (7,5%) - дозад.

Передня стінка розподілена в сагітальній площині клиноподібним гребенем, який закінчувався на всіх препаратах клиноподібним дзьобом. З боків від гребеня розташовані природні отвори клиноподібних пазух. На 19 препаратах (47,5%) вихідні їх отвори мали овальну форму (розміри 0,8-5,0 мм). На 14 препаратах (35%) вони мали

круглу форму, а на 7 досліджених препаратах (17,5%) їх форма була щілиноподібною. Відстань від кореня носа до передньої стінки пазухи дорівнює $64,0 \pm 0,56$ мм.

Задня стінка клиноподібної пазухи розташована у фронтальній площині. Вона, навіть при значній пневматизації пазухи, значно товща від інших стінок і з'єднана з основною частиною потиличної кістки. Товщина її стінки коливалася від 8,0 мм до 12,0 мм. На бічних стінках клиноподібної пазухи на всіх досліджених препаратах виражені сонні борозни, в яких розташовані внутрішні сонні артерії і печеристі пазухи. Латерально і знизу від борозен починаються великі крила клиноподібної кістки.

Внутрішня стінка (перегородка клиноподібних пазух) поділяє пазуху на дві половини. На 26 препаратах (65%) перегородка розташована в сагітальній площині і рівномірно розділяла порожнину. На 8 препаратах (20%) перегородка була відхилена вліво, а на 6 препаратах (15%) вона була відхилена вправо. Внаслідок цього значно збільшувалася та чи інша половина клиноподібної пазухи.

Окрім цього, із 26 препаратів, де перегородка знаходилася посередині, на 3 препаратах її задній кінець був відхилений вліво, а на 2 препаратах - вправо. Відсутності перегородки ні на одному препараті не виявлено. Визначено, що при відхиленні перегородки і збільшенні порожнини з одного боку, відповідно збільшуються розміри її вихідного отвору на тому ж боці і зменшення його розмірів на протилежному. На одному препараті (2,5%) клиноподібна пазуха була значно пневматизована і впиалася в кісткову тканину схилю. Препаруванням виявлено невелику поперечну перегородку між переднім і заднім відділами клиноподібної пазухи.

Стінки носа і приносних пазух вкриті слизовою оболонкою. Вона щільно зв'язана з окістям і охрястям.

Слизова оболонка вистелена багаторядним циліндричним миготливим епітелієм розташованим на базальній мембрані.

Товщина слизової оболонки в дихальній ділянці складає 0,6-0,8 мм, а в нюховій - 0,8-1,0 мм. Товщина епітеліальної вистилки відповідно дорівнює 36 і 54 мкм. В окремих місцях виявлено потовщення слизової оболонки.

Сюди відносилася присередня поверхня нижньої носової раковини, вільний край середньої носової раковини і незначною мірою задній кінець верхньої носової раковини.

Таке потовщення виявлено і в передньонижньому відділі носової перегородки. Зазначені

потовщення представлені печеристою тканиною і слизовими залозами.

Печеристі тіла складаються із поверхнево розташованої тонкої сітки кровоносних судин та глибоко розташованої більш великої сітки судин. В їх стінці виявляються гладкі м'язові та еластичні волокна.

Залози слизової оболонки клиноподібної пазухи розташовані в її товщі.

Найбільше залоз виявлено на присередніх стінках пазух. Короткі відвідні протоки відкриваються на поверхні епітелію в місці розташування залоз.

Залози з довгими відвідними протоками закінчуються в слизовій оболонці бічної стінки біля природних отворів клиноподібної пазухи.

Висновки

1. У зрілому віці закінчується ріст клиноподібної пазухи.

2. Досліджувана структура має стабільну будову і форму. Добре виражені 6 стінок: верхня, нижня, передня, задня, дві бічні стінки. Тісно прилягає до комірок решітчастого лабіринту. В окремих випадках пазуха впинається в основну частину потиличної кістки.

3. Відмічається різна форма і величина пазухи: 1 - правобічна пневматизація; 2 - лівобічна пневматизація; 3 - рівномірно виражені; 4 - тригранна форма; 5 - пазуха з випинами; 6 - трапецієподібна форма.

4. Наприкінці зрілого віку на деяких препаратах констатовано початок інволюційних процесів як твердого остова, так і слизової оболонки.

Перспектива подальших досліджень

На основі результатів комплексного дослідження клиноподібної пазухи рекомендуємо обстеження при невизначеному діагнозі патологічного процесу в носовій ділянці, а отже вибір оптимального методу лікування патології зазначеної ділянки.

Література. 1. Макар Б.Г. Особливості будови клиноподібної і лобових пазух у людей зрілого віку другого періоду / Б.Г. Макар, І.І. Дячук, А.В. Бамбуляк // *Мат/ 94-ї підсум. конф. професорсько-викладацького персоналу Буковинського державного медичного університету, Чернівці, 2013.* - С.24-25. 2. Нерсесян М.В. Возможные причины возникновения сфеноидита по данным эндоскопического исследования полости носа и носоглотки / М.В. Нерсесян, Р.Г. Анотин, А.М. Корниенко // *Рос. ринолог.* - 2004. - Т. 2. - С. - 23-25. 3. Морфоклінічні аспекти приносних пазух / Н.Б. Кузник, Т.В. Процак, А.В. Бамбуляк [та ін.] // *Матеріали І з'їзду черепно-щелепно-лицевих хірургів України. 17-19 травня Київ, 2009.* - С. 240-241. 4. Анотин Р.Г. Варианты расположения клиновидной пазухи и прилегающих сосудисто-нервных структур по данным компьютерной томографии / Р.Г. Анотин, М.В. Нерсесян // *Ринология.* - 2005, № 3. - С.26-30. 5. Анотин Р.Г. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная

томография в диагностике заболеваний клиновидной пазухи / Р.Г. Анюгин, М.В. Нерсесян // Рос. ринол. - 2004. № 2. С. 19-22. 6. Боенко Д.С. Самнаболизм у больного хроническим сфеноидитом / Д.С. Боенко, И.С. Луцкий // Ринология, № 1. - 2012. - С. 51-53. 7. Анатомічні варіанти будови клиновидної пазухи у пацієнтів без патології навколосинових синусів / Ю.В. Думанський, С.К. Боенко, О.О. Савченко [та ін.] // Ринологія, № 1. - 2011. - С. 13-17. 8. Сравнительная оценка морфометрических методов в изучении клиновидной пазухи по данным рентгенографии и компьютерной томографии / С.К. Боенко, И.П. Вакуленко, Е.А. Савченко [и др.] // Архив клин.эксперим. Медицины. - 2008. - Т. 17. - № 1. - С. 103-105. 9. Макара Б.Г. Морфологічні перетворення лобових та клиноподібної пазух в онтогенезі людини / Б.Г. Макара, А.В. Бамбуляк, І.І. Дячук // Матеріали наук.-практ. конференції "Прикладні аспекти морфології", Івано-Франківськ, 2010. - С. 101-102. 10. Макара Б.Г. Становлення залоз слизової оболонки стінок носа і при носових пазух в онтогенезі людини. / Б.Г. Макара // Бук. мед. вісник. - 2000, Т. 4, № 2.- С. 185-188. 11. Боенко Д.С. Рецепторний апарат слизової оболонки клиноподібної пазухи при сфеноїдіті / Д.С. Боенко, В.Г. Шлопов // Ринологія, № 1. - 2012. - С. 9-12. 12. Антонин Р. Г. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний клиновидных пазух / Р. Г. Антонин, М. В. Нерсесян // Рос. ринол. - 2004. - № 2. - С. 19-20. 13. Di Rienzo L. Comparison of virtual and conventional endoscopy of nose and paranasal sinuses / L. Di Rienzo, G. Coen Tirelli, P. Turchio // Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. - 2003.- Vol. 112.- P. 139-142. 14. Heine E.P. Paranasal sinuses involvement in a classic Sturge - weber Syndrome patient / E. P. Heine, C. G. Bauland, H. A. M. Marres // Eur. J. plast surg. - 2003. - 26: P. 210-213.

ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ И ТОПОГРАФО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСООТНОШЕНИЯ СТЕНОК КЛИНОВИДНОЙ ПАЗУХИ СО СМЕЖНЫМИ СТРУКТУРАМИ В ЗРЕЛОМ ВОЗРАСТЕ

И.И. Дячук

Резюме. В процессе макроскопического, графического и

пластического реконструирования, рентгенографического, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) определено становления и изменения строения и топографии клиновидной пазухи в зрелом возрасте. Гистологический метод для изучения микроскопического строения клиновидной пазухи. С целью объективизации полученных данных использованы морфометрические методы.

Ключевые слова: клиновидная пазуха, синтопия, зрелый возраст, онтогенез.

STRUCTURAL FEATURES AND TOPOGRAPHIC-ANATOMICAL RELATIONSHIPS OF THE SPHENOID SINUS WALL WITH THE ADJACENT STRUCTURES AT THE MATURE AGE

I.I. Diachuk

Abstract. Formation and changes of the structure and topography of the sphenoid sinus at a mature age have been determined in the process of macroscopic, graphic and plastic reconstruction, radiographic, computer tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Histological method for the study of the microscopic structure of the sphenoid sinus with the objectification of the data used morphometric techniques.

Key words: sphenoid sinus, syntopy, mature age, ontogeny.

Bukovinian state medical university (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №3 (49). - P. 59-62.

Надійшла до редакції 15.08.2014

Рецензент – проф. О.М. Слободян

© I.I. Diachuk, 2014

М.А. ЗавалийГУ "Крымский государственный
медицинский университет имени
С.И. Георгиевского", г. Симферополь**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ
ПРИМЕНЕНИЯ ВНУТРИПАЗУШНОГО
ЛЕКАРСТВЕННОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ГНОЙНОГО
ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА****Ключевые слова:** лекарственный
электрофорез, острое гнойное вос-
паление, околоносовые пазухи, муко-
цилиарная система**Резюме.** Проведена оценка эффективности методики внут-
рипазушного лекарственного электрофореза с раствором
миростамидопропил диметилбензил аммония хлорида (мира-
мистина) при экспериментальном остром гнойном верхнече-
люстном синусите. Результаты лечения оценивали по данным
микробиологического исследования, изменению показателей
поверхностной активности, количественному содержанию
липидных фракций в мукоцилиарной системе методом тонко-
слойной хроматографии. Выбранные методики физико-химических
измерений позволили объективно определить степень нарушений
в состоянии слизистой оболочки околоносовых пазух при воспа-
лении и подтвердить их положительную динамику в процессе
применения внутрипазушного лекарственного электрофореза.
Таким образом, предложенный метод лечения является перспек-
тивным для применения в практической оториноларингологии.**Введение**

Одним из активных лечебных физических факторов, стимулирующих защитные силы организма, является постоянный ток, который широко используется для лекарственного электрофореза (ЛЭ), применяемого и при синуситах [4, 8, 10]. Лекарственный электрофорез - электрофармакологический метод, в основе которого лежит комплексное действие на организм постоянного тока и вводимых с его помощью лекарственных веществ [12].

К преимуществам ЛЭ относится усиление фармакологического действия лекарственного вещества при меньшей его концентрации, обусловленное электрической активностью ионов под действием постоянного тока. При этом в коже и слизистых оболочках создается депо ионов лекарственного вещества, способствуя длительному действию и исключая многие побочные влияния. Поступающие в организм препараты накапливаются локально, что позволяет создавать их значительные концентрации в зоне поражения или патологического очага [9, 12, 14, 15, 16, 17].

В литературе описаны некоторые закономерности и разнообразие результатов воздействия постоянного тока с лекарственными веществами, так выявлено, что ЛЭ новокаина и гепарина, проводимый при малых плотностях тока (0,03-0,1 мА/см²), сопровождается снижением содержания в сыворотке общих липидов и холестерина на

фоне увеличения количества фосфолипидов. При использовании тока большей плотности (0,3 мА/см²) наблюдался противоположный эффект [12].

Экспериментальными работами показана высокая проницаемость слизистых оболочек для лекарственных веществ, вводимых постоянным током. Установлено, что наиболее активно влияние тока проявляется при малой интенсивности и продолжительности воздействия, а также показано преимущество использования небольших концентраций лекарственных веществ [11].

Таким образом, действие лекарств, вводимых в организм с помощью постоянного тока, отличается рядом особенностей и преимуществ. Они касаются как длительности и кинетики фармакологического действия лекарств, так и его глубины. Особенности ЛЭ, обусловлены возможностью воздействовать непосредственно на очаг воспаления и депонировать лекарственное вещество в нем.

Механизм действия постоянного тока и результаты наблюдений ряда исследователей дают основания считать внутрипазушный электрофорез высокоэффективным и перспективным методом лечения при воспалительных заболеваниях околоносовых пазух [4, 7].

Существующие методики внутрипазушного ЛЭ имеют ряд недостатков, не позволяющих в полной мере реализовать положительные стороны электрофореза как метода лечения.

Так, традиционная методика проведения ЛЭ

наложение электродов на кожу лица в области проекции пазух является мало эффективной, поскольку при этом лекарственные вещества не проникают в секрет и слизистую оболочку пазух вследствие высокого кожного сопротивления [10, 12].

Червинская Э.А. и Лифинцов А.М. описывают предложенную ими методику как внутрисинусный электрофорез антибиотиков: активный электрод располагали на коже лица в проекции, пораженной верхнечелюстной пазухи. Пазуха дренировалась тefлоновым катетером, после промывания, за 10 мин до электрофореза вводили 500 000 ЕД пенициллина в 5 мл 0,5% раствора новокаина [13]. К недостаткам данной методики можно отнести то, что действие ЛЭ не достигает слизистой оболочки пазухи. Применение антибактериальных препаратов на слизистую околоносовых пазух в предложенной концентрации недопустимо в связи с угнетением функции мерцательного эпителия. В экспериментальном исследовании было доказано, что местное применение антибиотиков на слизистую оболочку, в частности пенициллина, в концентрации выше, чем 200 ЕД в 1 мл раствора, вызывает глубокие изменения ультраструктуры железистых клеток и стенок кровеносных капилляров с грубым нарушением межклеточных связей [10].

Ватрасов В.И. в качестве активного электрода предложил применять иглу Куликовского с надетой фторопластовой трубкой, указанная конструкция устанавливается в пазуху при пункции [2, 4]. Использовалось постоянное капельное орошение пазухи при проведении внутрипазушного ЛЭ. Циркуляция лекарственного раствора затрудняет проведение процедуры, потому что излишки лекарственного раствора должны вытекать через носоглотку или полость носа, что должно вынуждать пациента во время процедуры располагаться в положении сидя. Кроме того, при проточной системе сложно дозировать количество лекарственного препарата на одну процедуру. Необходимость постоянного капельного орошения пазухи во время ЛЭ можно избежать при использовании гибкого тefлонового катетера и гибкого упругого электрода. При выборе концентрации раствора следует учитывать количество вещества, проникающего в слизистую оболочку под действием постоянного тока, т.е. рационально использовать концентрацию лекарственного вещества ниже, чем при пероральном и парентеральном способе введения.

Использование иглы в качестве активного электрода при отеке слизистой оболочки

нецелесообразно, т.к. может быть причиной травмы слизистой. Поэтому преимущество имеют те электроды, которые проводятся внутрь пазухи через тefлоновый катетер, имеют округленный завальцованный край и исключают возможность травмирования слизистой оболочки. В методике внутрипазушного ЛЭ, предложенной Дайняк Л.Б., в качестве активного электрода использовали аттиковую канюлю, введенную через дренажную трубку в просвет пазухи. Полюс активный электрод требует постоянного введения лекарственного вещества. В указанном исследовании нет данных о материале, из которого выполнен активный электрод. При оценке эффективности проводимой терапии исследователи иногда полагаются на субъективные данные или объективные показатели, которые только косвенно могут характеризовать полученные результаты [4].

Таким образом, очевидно, что необходимы совершенствование методик ЛЭ и поиск новых объективных критериев оценки их эффективности.

Цель исследования

Оценить эффективность методики внутрипазушного лекарственного электрофореза с раствором мирамистина при остром гнойном синусите в экспериментальных условиях.

Материал и методы

Для достижения цели, учитывая, что нарушение функции мукоцилиарной системы верхних дыхательных путей является одним из звеньев патогенеза воспалительных заболеваний околоносовых пазух [10], было проведено экспериментальное изучение объективных физико-химических показателей поверхностной активности мукоцилиарной системы слизистой оболочки околоносовых пазух и количественного содержания липидных фракций в смывах из околоносовых пазух у кролей в условиях острого гнойного верхнечелюстного синусита.

Для определения антимикробного действия предлагаемого метода лечения в динамике проводили микробиологический контроль.

Секрет слизистой оболочки, являясь надэпителиальной структурой, представляет собой поверхность раздела жидкость-воздух и обладает свободной энергией, характеризуемой поверхностным натяжением (ПН), которая стремится сократить поверхность раздела до минимально возможной площади. Большинство липидов, входящих в надэпителиальную структуру, способны понижать ПН, что характеризует

их как поверхностно-активные вещества [5, 6].

Таким образом, изменение липидного состава может играть роль в патогенезе воспалительных заболеваний околоносовых пазух, так как при воспалительных процессах изменяется активность клеточных мембран, химический состав и вязкость секрета, выполняющего барьерно-защитную функцию мерцательного эпителия.

Исследование проведено на 20 кроликах самца породы "Бабочка" весом 3 кг в возрасте 10 месяцев. Для создания одностороннего острого гнойного экспериментального синусита проводили обтурацию естественного выводного отверстия верхнечелюстной пазухи у кроликов, устанавливали и фиксировали две дренажных трубки в просвет верхнечелюстной пазухи. Обсеменение пазухи проводили *S.aureus* (209) 106 КОЕ/1мл [1].

Предметом исследования являлась слизистая оболочка верхнечелюстных пазух животных в норме и в условиях гнойного экспериментального синусита в различных его стадиях. Выбор животных был обусловлен особенностью анатомии верхнечелюстных пазух кролей, из лабораторных животных она максимально приближена к аналогичной у человека. Быстрое размножение и размеры животных позволили проводить исследование в стандартизованных условиях. После окончания эксперимента кролики были излечены от острого гнойного гайморита и были возвращены в виварий. Соответствие этическим правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных подтверждено заключением комитета по вопросам биоэтики (Протокол №13 от 04.05.2011г.).

Для определения показателей нормы брали смывы из околоносовых пазух у животных после установления дренажных трубок до введения в просвет пазухи микробной взвеси. Животные были распределены на две группы по 10 в каждой. В одной группе проводили промывание пазухи через дренажные трубки установленные в просвет пазухи 0,01% раствором мирамистина, поверхностно-активного антисептика.

В другой группе животным выполняли внутрипазушный электрофорез с 0,001% раствором мирамистина. Пазуху промывали стерильной дистиллированной водой, для удаления воспалительного секрета, затем заполняли объем пазухи и дренажную трубку (длиной 115 мм) водным 0,001% раствором мирамистина. Электрод вводили через дренажную трубку в просвет пазухи. Электрод медный изолированный стержень длиной 120 мм, диаметром 0,3 мм, его дистальный край длиной 5 мм имеет свинцовое

покрытие. Участок стержня со свинцовым покрытием выходил за пределы катетера, таким образом, рабочая часть электрода находилась в просвете пазухи заполненной лекарственным раствором. Мирамистин имеет положительную полярность, следовательно, рабочий электрод в предложенной нами конструкции подключался к аноду. Рабочая часть зонда и лекарственный раствор, которым была заполнена пазуха при замыкании цепи, представляли собой фактический работающий электрод, площадь которого соответствовала площади внутренней поверхности полости пазухи и была равна в среднем 790 мм².

Второй электрод (свинцовая пластина площадью 930 мм²) укладывали на шейно-затылочную область. Шерсть предварительно на этом участке выстригали, смачивали кожу водой и укладывали фланелевую прокладку, пропитанную водой под свинцовую пластинку.

Сила тока при проведении ЛЭ составила $I=0,3$ мА. Плотность тока $i=3,78 \cdot 10^{-4}$ мА/мм². Процедуры проводились ежедневно по 10 мин, длительность курса лечения 10 дней. Концентрация мирамистина (0,001%) была выбрана на основании расчетных данных ионофоретической проницаемости слизистой оболочки и общего количества введенного в эпителиальный слой лекарственного вещества, также основывались на клиническом опыте других исследователей [8].

Эффективность лечения оценивали по результатам микробиологического исследования, а также по изменению показателей поверхностной активности. ПН_{мин}, ПН_{макс} и индекс стабильности (ИС) определяли методом поверхностного натяжения мономолекулярной пленки на горизонтальных весах Вильгельми-Ленгмюра (тип ВТ-500) в модификации Нестерова Е.Н. и соавт. [3]. Математическую интерпретацию результата проводили по индексу стабильности (ИС).

Кроме того, определяли количественное содержание липидных фракций в мукоцилиарной системе методом тонкослойной хроматографии с применением пластинок "Силуфол" UV-254 в модификации Сафроновой Л.Г. Количественную оценку результатов проводили планиметрическим методом, оценивали количественное содержание основных липидных фракций, обнаруженных в мукоцилиарной системе околоносовых пазух: нейтральные липиды (НЛ), фосфатидилэтаноламин (ФЭА), жирные кислоты (ЖК), фосфатидилхолин (ФХ) [6].

Микробиологический контроль проводили на 5% кровяном агаре по стандартной методике.

При статистической обработке материала применяли критерий Стьюдента.

Обсуждение результатов исследования

К пятому дню лечению в группе с ЛЭ наблюдали клиническое выздоровление, в группе сравнения у трех животных сохранялось скудное слизистое отделяемое из пазухи при промывании, был снижен аппетит.

О высокой антимикробной активности растворов мирамистина в группах наблюдения свидетельствовали полученные нами результаты бактериологического исследования содержимого пазух в динамике лечения. На 5-й день лечения в группе животных, в которой проводили ЛЭ:

только у трех животных были выделены единичные колонии *S.aureus* (79 КОЕ), в группе которой проводили промывание пазух у двух животных выделены *S.aureus* количестве 102 КОЕ. Количество выделенных культур не является этиологически значимым фактором. На 10-й день лечения все посева были стерильными.

Результаты исследования поверхностной активности и количественного содержания липидных фракций мукоцилиарной системы представлены в таблицах 1-3 и рис.1-2. В лабораторных данных отмечена положительная динамика в обеих группах в процессе лечения.

Таблица 1

Показатели поверхностной активности при проведении промывания верхнечелюстных пазух 0,01% раствором мирамистина

		ПН макс	ПН мин	ИС	с.к.о. (δ)*	N	p	t-st**	t-φ***	
Норма	Среднее	22,00	0,60	1,90	0,07	20				
	откл+	2,00	0,40	0,10						
	откл-	-2,00	-0,60	-0,07						
Воспаление	Среднее	58,60	47,00	0,22	0,02	20				
	откл+	2,40	2,00	0,08						
	откл-	-1,60	-2,00	-0,07						
5-й день лечения	Среднее	34,20	8,80	1,20	0,58	10	0,99	3,36	8,31	различны
	откл+	4,80	4,20	0,48						
	откл-	-4,20	-5,80	-0,26						
10-й день лечения	Среднее	19,70	1,30	1,76	0,12	10	0,99	3,36	3,06	нет
	откл+	2,30	0,70	0,24						
	откл-	-1,70	-1,30	-0,14						

Для ИС *С.к.о. (δ) – среднеквадратичное отклонение, ** t_{st} – критерий Стьюдента; *** t_{ϕ} – нормированное отклонение, фактическое. При $t_{\phi} > t_{st}$ показатели выборки существенно статистически различаются, при $t_{\phi} < t_{st}$ выборки статистически различить невозможно

На 5-й день лечения ИС в группе с ЛЭ возрос по сравнению с показателем на момент начала лечения на 54,9%, в другой группе на 37,9%, но статистически достоверное различие показателей от нормы сохранялось. На 10-й день лечения рост ИС составил 81,1% и 77,9% в группе сравнения, при этом статистического различия в группе, где проводили внутривпазушный ЛЭ не было, в группе сравнения, несмотря на положительную динамику, сохранялось статистически достоверное различие (при $p > 0,99$) с нормой.

Исследование липидных фракций показало, что при $p > 0,99$ содержание основных фосфолипидных фракций (ЖК и ФХ), обеспечивающих наличие поверхностно-активных сил секрета слизистой оболочки околоносовых пазух с 5-го дня

лечения не имели статистически достоверного различия с показателями нормы в обеих группах наблюдения. Следует отметить, что в группе с использованием ЛЭ уже к 5-му дню лечения нормы достигало и содержание ФЭА, а к 10-му дню нормализовалось также содержание НЛ. В то время как во второй группе, сохранялось статистическое различие показателей уровня НЛ и ФЭА, не только на 5-й день лечения, но и в конце лечения.

Таким образом, результаты исследования подтвердили высокую антимикробную активность 0,01% раствора мирамистина. Полученный уровень исследуемых показателей в середине и в конце лечения указывает на синергидное действие постоянного тока и раствора мирамистина. Несмотря на то, что для внутри-

Таблиця 2

Показатели поверхностной активности при проведении внутрипазушного лекарственного электрофореза с 0,001% раствором мирамистина

		ПН макс	ПН мин	ИС	с.к.о (δ)*	N	p	t-st**	t-φ***	
Норма	Среднее	22,00	0,60	1,90	0,07	20				
	откл+	2,00	0,40	0,10						
	откл-	-2,00	-0,60	-0,07						
Воспаление	Среднее	58,60	47,00	0,22	0,02	20				
	откл+	2,40	2,00	0,08						
	откл-	-1,60	-2,00	-0,07						
5-й день лечения	Среднее	35,20	12,80	0,94	0,38	10	0,99	3,36	13,65	различны
	откл+	3,80	4,20	0,28						
	откл-	-3,20	-3,80	-0,27						
10-й день лечения	Среднее	19,80	1,60	1,70	0,06	10	0,99	3,36	5,24	различны
	откл+	2,20	0,40	0,11						
	откл-	-4,80	-0,60	-0,10						

Для ИС *С.к.о. (δ) – среднеквадратичное отклонение, ** t_{st} – критерий Стьюдента; *** t_{ϕ} – нормированное отклонение, фактическое. При $t_{\phi} \geq t_{st}$ показатели выборки существенно статистически различаются, при $t_{\phi} < t_{st}$ выборки статистически различить невозможно

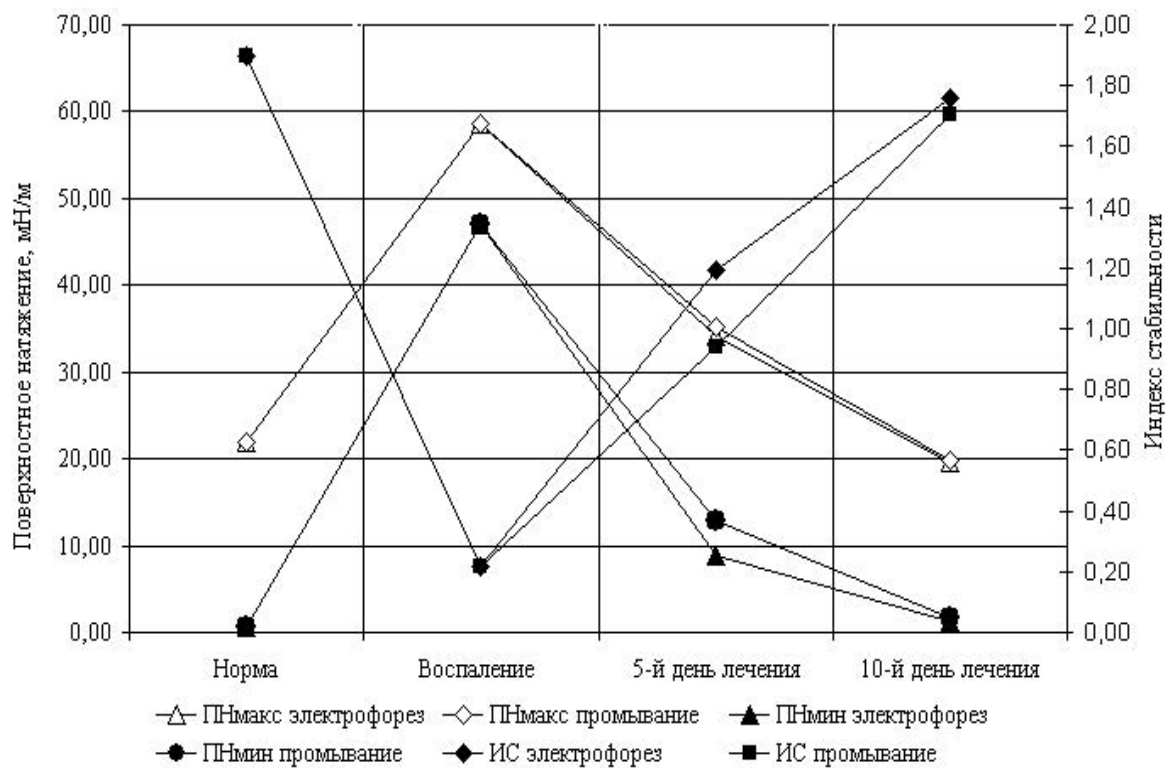


Рис. 1. Динамика показателей поверхностной активности при проведении внутрипазушного лекарственного электрофореза и промывания верхнечелюстных пазух растворами мирамистина

Таблиця 3

Динамика количества липидных фракций в группах наблюдения

		Электрофорез			Промывание	
Нейтральные липиды (НЛ)						
	норма	воспаление	5-й день	10-й день	5-й день	10-й день
среднее	26,52	30,58	29,12	27,02	30,26	29,48
откл+	0,38	2,32	1,78	0,68	0,54	0,62
откл-	-0,32	-2,18	-0,82	-0,72	-0,56	-0,58
С.к.о. *	0,31	10,75	4,41	1,76	0,65	2,00
t _ф . **		5,46	5,35	1,56	17,07	8,72
p		0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
t _{st} ***		3,36	3,36	3,36	3,36	3,36
		различны	различны	нет	различны	различны
Фосфатидилэтаноламин (ФЭА)						
	норма	воспаление	5-й день	10-й день	5-й день	10-й день
среднее	10,64	7,76	9,40	10,19	8,24	9,12
откл+	0,76	0,74	0,30	0,51	0,26	0,18
откл-	-1,24	-0,86	-0,50	-0,79	-0,34	-0,42
С.к.о.	2,61	2,15	0,36	2,19	0,23	0,42
t _ф .		5,90	3,22	0,92	6,36	3,91
p		0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
t _{st}		3,36	3,36	3,36	3,36	3,36
		различны	нет	нет	различны	различны
Жирные кислоты (ЖК)						
	норма	воспаление	5-й день	10-й день	5-й день	10-й день
среднее	32,66	26,52	30,86	32,68	29,12	30,22
откл+	3,04	0,98	1,64	1,32	0,38	0,58
откл-	-5,86	-1,02	-2,46	-0,78	-0,42	-1,32
С.к.о.	51,11	2,81	11,65	5,54	0,45	3,88
t _ф		3,74	1,02	0,01	2,20	1,47
p		0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
t _{st}		3,36	3,36	3,36	3,36	3,36
		различны	нет	нет	нет	нет
Фосфатидилхолин (ФХ)						
	норма	воспаление	5-й день	10-й день	5-й день	10-й день
среднее	11,88	6,74	11,02	11,51	10,20	10,51
откл+	3,02	0,96	0,48	0,09	0,20	0,29
откл-	-1,68	-0,64	-0,32	-0,21	-0,30	-0,31
С.к.о.	16,89	2,05	0,43	0,29	0,18	0,53
t _ф		5,28	0,92	0,40	1,82	1,47
p		0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
t _{st}		3,36	3,36	3,36	3,36	3,36
		различны	нет	нет	нет	нет

*С.к.о. (δ) – среднеквадратичное отклонение, **t_ф – нормированное отклонение, фактическое;

***t_{st} – критерий Стьюдента. При t_ф ≥ t_{st} показатели выборки существенно статистически различаются, при t_ф < t_{st} выборки статистически различить невозможно

пазушного ЛЭ использовался лекарственный раствор в концентрации на один порядок ниже (0,001%), чем для механического промывания верхнечелюстных пазух у экспериментальных животных, уровень некоторых показателей по результатам лечения превосходит данные в группе сравнения.

В условиях острого гнойного воспаления в околоносовых пазухах возникают выраженные

функциональные нарушения в слизистой оболочке. Выбранные методики физико-химических измерений позволили объективно определить степень этих нарушений при воспалении и выявить их положительную динамику в процессе лечения с применением описанных методов.

При наступлении клинического выздоровления в слизистой оболочке сохраняются функциональные нарушения на биохимическом

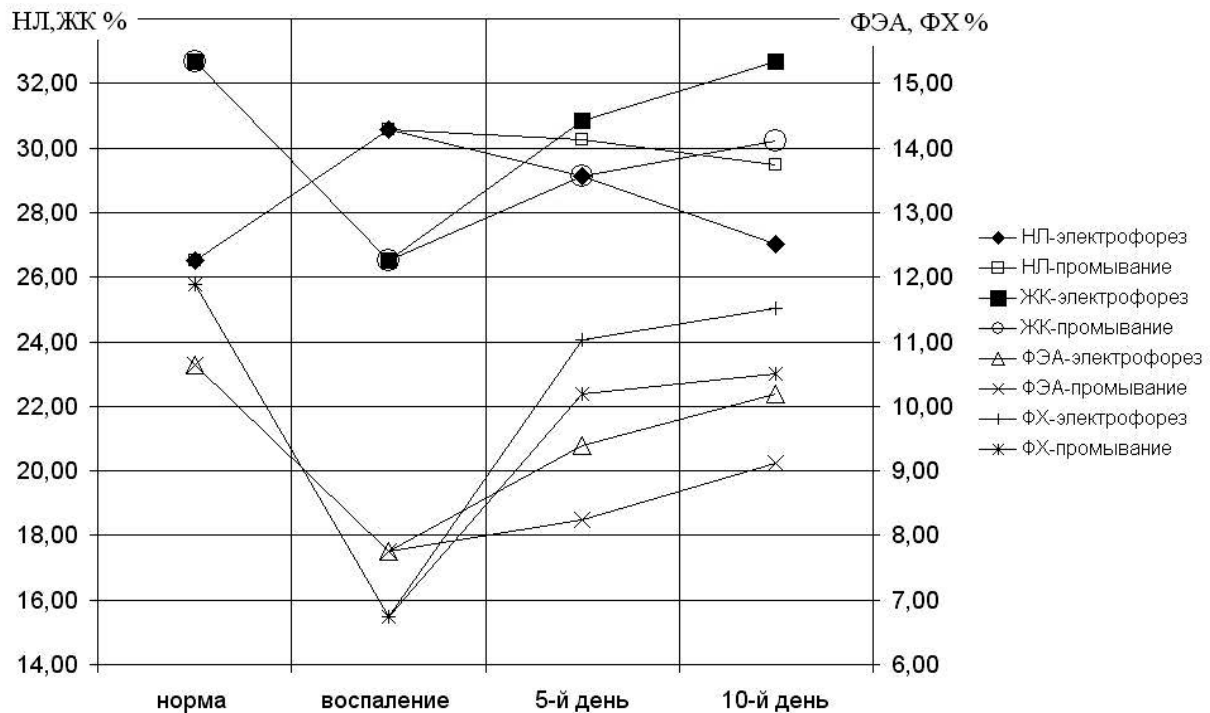


Рис. 2. Динамика количества липидных фракций в мукоцилиарной системе при проведении внутрипазушного лекарственного электрофореза и промывании верхнечелюстных пазух растворами мирамистина

уровне. Такие нарушения могут быть одним из предрасполагающих факторов рецидивирующего течения воспалительного процесса или перехода острого воспаления в хроническую форму.

Выводы

1. Внутрипазушный лекарственный электрофорез является эффективным методом лечения острого гнойного воспаления в околоносовых пазухах.

2. Постоянный ток оказывает синергидное действие на водный раствор поверхностно-активного антисептика мирамистина.

3. Показатели поверхностной активности и количественного содержания липидных фракций в мукоцилиарной системе объективно отражают функциональное состояние эпителия слизистой оболочки околоносовых пазух.

Перспективы дальнейших исследований

Предложенный метод внутрипазушного лекарственного электрофореза требует разработки рекомендаций для дальнейшего внедрения в практическую оториноларингологию. Перспективным является изучение объективных показателей мукоцилиарной системы при разработке новых методов лечения риносинуситов, т.к. нарушение ее функции является ключевым

моментом в ринологической патологии.

Литература. 1. Патент № 11558 Україна, МКИ: 7 А61В17/00. Спосіб моделювання верхньощелепного гнійного синуситу у кроля / Завалій М.А. - № u200510538; Заявл. 08.11.2005; опубл. 15.12.2005, Бюл. №12. - 4 с. 2. Безшапочный С.Б. Методика дренирования верхнечелюстной пазухи при лечении гайморитов / С.Б. Безшапочный, В.Ф. Белый // Вест. оториноларингол. - 1976. - № 2. - С. 102 - 103. 3. Биркун А.А. Сурфактант легких / Биркун А.А., Нестеров Е.Н., Кобозев Г. В. - К.: Здоровья, 1981. - 160 с. 4. Ватрасов В.И. Внутрисинусный электрофорез лекарственных веществ при заболеваниях верхнечелюстных пазух / В.И. Ватрасов // Ж. уш., нос. и горл. болезней. - 1979. - № 1. - С. 41- 47. 5. Ганигкевич Я.В. Роль некоторых эндогенных поверхностно-активных веществ в организме человека и животных / Я.В. Ганигкевич. // Сурфактанты легкого в норме и патологии: сб. науч. тр. - К.: Наук. думка, 1983. - С. 20 - 29. 6. Роль фосфолипидов в патогенезе синуситов / М.А. Завалій, А.Г. Балабанцев, А.К. Загорюлько и др. // Рос. ринология. - 2001. - №2. - С. 104. 7. Двадцатилетний опыт применения физических методов лечения в оториноларингологии / В.Г. Зенгер, А.Н. Наседкин, А.Н. Ашуров [и др.] // Российская оториноларингология. - 2003. - № 4. - С. 55 - 58. 8. Электрофорез мирамистина в комплексном лечении, медицинской реабилитации и вторичной профилактике хронических бронхитов и сопутствующей или осложняющей их течение патологии: метод. рекомендации / [Мешков В.В., Богданов Н.Н., Кривошеин Ю.С., Чирков А. В.]. - Симферополь-Ялта: Таврида, 1997. - 20 с. 9. Николаевская В.П. Физические методы лечения в оториноларингологии / В.П. Николаевская - М.: Медицина, 1989. - 256 с. 10. Пискунов С.З. Риносинусит / С. З. Пискунов, Г.З. Пискунов. - М.: ООО "Издательство" "Медицинское информгентство", 2013. - 168 с. 11. Физиотерапия: Национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. 864 с. 12. Шоферова С.Д. Общая физиотерапия. Гальванизация. Лекарственный электрофорез: Учебно-методическое пособие / С.Д. Шоферова - СПб.: СПбГМА им. И.И. Мечникова, 2007. 32 с. 13. Червинская Э.А., Лифинцов А.М. Применение внутрисинусного

электрофореза антибиотиков в комплексном лечении острого гнойного гайморита в условиях поликлиники // Воен.-мед. ж. - 1992. №8. - С.60-61. 14. Iontophoresis: A Potential Emergence of a Transdermal Drug Delivery System / Vinod Dhote, Punit Bhatnagar, Pradyumna K. Mishra [et. al.] / Sci Pharm. - 2012. №80. P. 1-28. 15. Wang Y. Transdermal iontophoresis: Combination strategies to improve transdermal iontophoretic drug delivery // Y. Wang, R. Thakur, Q. Fan, B. Michniak // Eur J Pharm Biopharm. - 2005. № 60(2). - P.179 - 191. 16. Esther E. Iontophoresis: A non-invasive ocular drug delivery / E. Esther, A. Binstock // J Control Release. - 2006. № 110. - P. 479 - 489. 17. Delgado-Charro MB. Iontophoretic drug delivery across the nail / MB. Delgado-Charro // Expert Opin Drug Deliv. - 2012. № 9. - P. 91 - 103.

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ
ЗАСТОСУВАННЯ ВНУТРІШНЬОПАЗУШНОГО
ЛІКАРСЬКОГО ЕЛЕКТРОФЕРЕЗУ ПРИ ЛІКУВАННІ
ГОСТРОГО ГНІЙНОГО ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОГО
СИНУЇТУ**

М.А. Завалій

Резюме. Проведена оцінка ефективності методики внутрішньопазушного лікарського електрофорезу з розчином мірстамідопропіл диметілбензіл амонію хлориду (мирамистина) при експериментальному гострому гнійному верхньощелепному синуситі. Результати лікування оцінювали за даними мікробіологічного дослідження, зміни показників поверхневої активності, кількісним вмістом ліпідних фракцій в мукоциліарній системі методом тонкошарової хроматографії. Обрані методики фізико-хімічних вимірювань дозволили об'єктивно визначити ступінь порушень слизової оболонки навколоносових пазух при запаленні та підтвердити їх позитивну динаміку в процесі застосування внутрішньопазушного лікарського електрофорезу.

Таким чином, запропонований метод лікування є перспективним для його застосування в практичній оториноларингології.

Ключові слова: лікарський електрофорез, гостре гнійне запалення, навколоносові пазухи, мукоциліарна система.

**EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF USING
INTRASINUS MEDICINAL ELECTROPHORESIS IN
TREATMENT OF ACUTE PURULENT MAXILLARY
SINUSITIS**

М.А. Zavalii

Abstract. The action of the drugs administered to the body

by means of direct current has several features and advantages. They refer both to the duration and kinetics of pharmacological action of the drugs as well as to its depth. Peculiarities of medicinal electrophoresis are determined by the possibility to affect directly the area of inflammation and to deposit the drug in it.

An experimental substantiation of intrasinus medicinal electrophoresis technique with a solution of ammonium chloride miristamidopropyl dimethylbenzyl ammonium chloride (Miramistin) has been conducted at acute purulent sinusitis to assess the efficacy and to determine the prospects of using the method in practical otorhinolaryngology.

The results of the treatment were assessed by the results of microbiological study, as well as by the change in the surface activity. Mathematical interpretation of the result was performed using the stability index. In addition, to quantify the content of lipid fractions in the mucociliary system, a method of thin layer chromatography was used. Quantitative evaluation of the results was performed via planimetric method.

Microbiological control was carried out using a 5% blood agar via a routine technique. During the statistical processing of the material, Student's test was used.

In the settings of acute purulent inflammation in the paranasal sinuses, expressed functional disorders in the mucosa develop. Selected methods of physical and chemical measurements made it possible to determine objectively the degree of these violations during inflammation and to monitor their change over the time in the course of treatment. The resulting level of the studied parameters in the middle and at the end of the treatment indicates a synergistic effect of the direct current and Miramistin solution.

Thus, the studied parameters of surface activity and quantitative content of lipid fractions in the paranasal sinuses lavage objectively reflect the functional state of the paranasal sinus mucosa and confirm the efficacy of the suggested treatment method.

Key words: physical therapy, medicinal electrophoresis, acute purulent inflammation, paranasal sinuses.

**State Institution "Crimea State Medical University
named after S.I. Georgievsky", Simferopol**

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.63-70.

Надійшла до редакції 12.09.2014

Рецензент – проф. О.Г. Плаксивий

© М.А. Завалій, 2014

В.М. ЗагуровскийХарьковская медицинская академия
последипломного образования**ЛИЧНОСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И
ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БОЛ-
НЫХ ПСИХОСОМАТИЧЕСКИМИ
НАРУШЕНИЯМИ**

Ключові слова: психофизические особенности, психосоматические, стратегии поведения, реагирование.

Резюме. Настоящее исследование посвящено анализу анамнестических данных больных вегето-сосудистой дистонией с вегетативными кризами и гипертонической болезнью I-II ст. с неосложнёнными гипертоническими кризами. Исследованы как собственно сведения о личностных особенностях и доклинических проявлениях, так и их взаимосвязь с существующими, клинически очерченными, нарушениями. В исследовании использованы: клиническое, психологическое исследования, стандартное интервью, опросники с оценкой интенсивности и значимости проявлений (факторов) от 0 до 5 баллов. Результаты обрабатывались с использованием методов: многомерной статистики - факторный анализ (метод главных компонент); оценки математических статистических выборок; критерия углового преобразования Фишера. Установлено, что доклинические проявления при гипертонической болезни и вегето-сосудистой дистонии существуют в 2-х вариантах - психосоматический и соматопсихический. Это подтверждено результатами факторного анализа. Анализ динамики и взаимодействия анализируемых признаков указывает на то, что психо-соматические нарушения в своём развитии проходят следующие стадии (этапы): 1 - компенсированные особенности, 2 - декомпенсированные особенности (доклинические нарушения), 3 - полисистемные, клинически очерченные, проявления (вегето-сосудистая дистония), 4 - моносистемные, клинически очерченные, проявления (гипертоническая болезнь). Варианты доклинических психовегетативных особенностей соответствуют психосоматическим и соматопсихическим вариантам течения пароксизмальных проявлений анализируемой патологии. Данные факторного анализа позволяют утверждать о формировании, на базе доклинических особенностей, эволюционирующей патологической стратегии поведения личности, включающей в себя способ реагирования (пароксизмальные проявления) и способ поведения (перманентные проявления) личности. Результаты данного исследования важны для понимания патогенеза развития, терапии, первичной и вторичной профилактики психосоматических нарушений, особенно с использованием методов психокоррекции.

Введение

Психосоматические нарушения занимают важнейшее место в науке и практике медицины [1, 2, 4]. Множество работ посвящено изучению причин и условий их возникновения [3, 6, 10], в том числе и роли преморбидных особенностей [7, 13]. Однако, однозначной модели трансформации особенностей в патологии не предложено, не показана их связь с клиническими проявлениями [5]. Изучению этого аспекта психосоматического процесса и посвящена настоящая работа.

Цель исследования

Изучить роль личностных особенностей и

доклинических проявлений в формировании пароксизмальных и перманентных проявлений психосоматических нарушений.

Материал и методы исследования

С соблюдением принципов биоэтики и деонтологии, обследованы больные с вегето-сосудистой дистонией (ВСД) - 302, гипертонической болезнью (ГХ) I-II ст. - 298 в течении которых возникли вегетативные (ВК) и гипертонические кризы (ГК). Критериями отбора было отсутствие: критического состояния больных; при ГК - поражения органов-мишеней; врождённой или приобретённой первичной органической патологии

центральной нервной системы; врождённой патологии сердечно-сосудистой системы; вторичного характера гипертензии; сопутствующей психиатрической патологии. Шифры исследуемых нозологий по МКХ-10: ВСД - G 90.0; ГХ - I 10.0. На всех этапах исследования больным оказывалась помощь в объёме клинических протоколов, утверждённых МОЗ Украины. Для клинко-психопатологического исследования использованные: структурированное клиническое интервью; наблюдение; анализ психологического анамнеза со структурированием данных во времени динамики возникновения, развития и течения клинической симптоматики; опросники с оценкой интенсивности и значимости проявлений (факторов) от 0 до 5 баллов. Психодиагностическое исследование проведено методиками: тест Люшера (по Л. Н. Собчик, 2001) и "Цветной рисунок человека" (В. М. Загуровский, 2007) [11, 12]. Для статистической обработки использовали: факторный анализ (метод главных компонент); оценки математических статистических выборок; критерия углового преобразования Фишера. Обработка проводилась с помощью программ MS Office Excel (11.8169.8172) 2003 и SPSS-17. Обозначение уровня значимости различий: (p) - по

критерию Стьюдента; (φ) - по критерию Фишера. Обозначение степени достоверности различий: p_T, φ_T - между типами клинического течения; (p^*, φ^*) - $p, \varphi < 0,05$; (p^{**}, φ^{**}) - $p, \varphi < 0,01$; (p^{***}, φ^{***}) - $p < 0,001$; ($p >, \varphi >$) - $p, \varphi > 0,05$.

Обсуждение результатов исследования

Повременной анализ анамнеза выявил психофизические особенности пациентов перед заболеваниями, реконструировать динамику и выявить общие закономерности возникновения патологии. Анализ проводился с учётом описанных нами ранее, психосоматического (ПС) и соматопсихического (СП) вариантов течения заболеваний [8, 9]. ВК и ГК развивались на фоне, различной длительности и интенсивности, психофизического напряжения (табл. 1, 2). Общими для этих стрессорных ситуаций были: 1) неразрешимость; 2) повышенные требования и затраты психических и(или) физических ресурсов; 3) новизна стрессорной ситуации; 4) качества личности, поведение, ресурсы, которые отсутствовали или ранее не применялись; 5) интенсивная отрицательная эмоциональная реакция. Обнаружены различия устойчивости к характеру нагрузок: при ПС типе течения - ниже

Таблица 1

Сравнительный анализ факторов стресса из анамнеза ВСД

Факторы стресса		Выявляемость (%)		Значимость (баллы $M \pm m$)	
		ПС тип (n=187)	СП тип (n=115)	ПС тип (n=187)	СП тип (n=115)
Психологические	Производственные	24,06	19,13 $\varphi_T >$	4,46 $\pm 0,33$	4,35 $\pm 0,32$ $p_T >$
	Семейные отношения	29,41	26,96 $\varphi_T >$	4,66 $\pm 0,34$	4,68 $\pm 0,31$ $p_T >$
	Социальный статус	31,55	30,43 $\varphi_T >$	3,97 $\pm 0,31$	4,27 $\pm 0,30$ $p_T >$
	Финансовый фактор	27,81	30,43 $\varphi_T >$	4,31 $\pm 0,33$	4,25 $\pm 0,33$ $p_T >$
	Бытовой фактор	28,34	30,43 $\varphi_T >$	3,18 $\pm 0,29$	3,38 $\pm 0,31$ $p_T >$
	Трудоустроенность	28,88	33,91 $\varphi_T >$	4,65 $\pm 0,33$	4,70 $\pm 0,29$ $p_T >$
	Потери или болезни близких людей	18,72	16,52 $\varphi_T >$	3,52 $\pm 0,28$	3,13 $\pm 0,31$ $p_T >$
	Личностная значимость	35,83	26,96 $\varphi_T >$	4,24 $\pm 0,31$	3,81 $\pm 0,28$ $p_T >$
	Самореализация	39,04	34,78 $\varphi_T >$	4,42 $\pm 0,34$	4,11 $\pm 0,28$ $p_T >$
	Другие факторы	12,30	10,43 $\varphi_T >$	3,56 $\pm 0,28$	3,18 $\pm 0,31$ $p_T >$
Устойчивость к стрессу	73,80	42,61 φ_T^{**}	4,68 $\pm 0,29$	4,64 $\pm 0,30$ $p_T >$	
Соматические	Заболевания	23,53	28,70 $\varphi_T >$	4,59 $\pm 0,32$	4,68 $\pm 0,29$ $p_T >$
	Травмы	18,18	22,61 $\varphi_T >$	4,66 $\pm 0,35$	4,34 $\pm 0,30$ $p_T >$
	Токсические факторы	24,06	27,83 $\varphi_T >$	3,73 $\pm 0,32$	4,39 $\pm 0,33$ $p_T >$
	Тренированность	41,71	38,26 $\varphi_T >$	2,85 $\pm 0,28$	4,16 $\pm 0,32$ p_T^{**}
	Физические нагрузки	23,53	36,52 φ_T^{**}	3,39 $\pm 0,27$	4,67 $\pm 0,29$ p_T^{**}
	Режим труда и отдыха	33,69	38,26 $\varphi_T >$	3,52 $\pm 0,28$	4,27 $\pm 0,31$ $p_T >$
	Другие факторы	13,37	15,65 $\varphi_T >$	3,52 $\pm 0,26$	3,73 $\pm 0,29$ $p_T >$
	Устойчивость к стрессу	40,11	69,57 φ_T^{**}	4,68 $\pm 0,28$	4,67 $\pm 0,30$ $p_T >$

ПС – психосоматический, СП – соматопсихический.

Таблиця 2

Личностная значимость субъективных факторов фрустрации при ВСД

Фактор фрустрации	Выявляемость (%)		Значимость (балы М ±m)	
	ПС тип (n=187)	СП тип (n=115)	ПС тип (n=187)	СП тип (n=115)
Поведение, связанное с воспитанием и жизненным опытом	87,70	54,78 φ _T **	4,71 ±0,28	3,81 ±0,31 p _T *
Черты характера исключающие нужное поведение	66,31	75,65 φ _T *	4,33 ±0,30	3,08 ±0,31 p _T **
Невозможность применения адекватного поведения из-за запрета (отказ) на его реализацию	74,87	82,61 φ _T >	4,56 ±0,29	3,35 ±0,30 p _T **
Отказ от выработки адекватного поведения	69,52	55,65 φ _T **	4,08 ±0,31	4,27 ±0,29 p _T >
Ригидность поведенческих установок	77,54	67,83 φ _T *	3,72 ±0,32	4,66 ±0,31 p _T *
Низкая устойчивость к стрессорным факторам	97,33	96,52 φ _T >	3,37 ±0,30	4,63 ±0,29 p _T **

ПС – психосоматический, СП – соматопсихический

устойчивость к психическим, а при СП - к физическим нагрузкам.

У больных выявлено отсутствие или наличие свойств, которые препятствовали успешному разрешению стрессорных ситуаций (табл. 2, 7). Отрицательное отношение к физическим или психическим нагрузкам формировалось на базе факторов, основные из которых приведены в табл. 3,

8, сопровождалось отрицательными эмоциями, формированием в поведении реакции избегания и уклонения. Отношение и поведение подкреплялось эмоциональными переживаниями и неприятными ощущениями со стороны тела, которые трактовались как болезненные. Выявленные особенности свидетельствовали о снижении или отсутствии психофизических механиз-

Таблиця 3

Сравнительный анализ факторов стресса из анамнеза ВСД

Фактор влияния	Выявляемость (%)		Значимость (балы М ±m)	
	ПС тип (n=187)	СП тип (n=115)	ПС тип (n=187)	СП тип (n=115)
Отрицательное отношение к нагрузкам	88,77	76,52 φ _T **	4,65 ±0,31	4,14 ±0,30 p _T >
Роль «больного, слабого» ребенка	61,50	48,70 φ _T *	4,63 ±0,29	3,75 ±0,29 p _T *
Гиперопека родителей	67,91	49,57 φ _T **	4,45 ±0,33	3,53 ±0,32 p _T >
Ограждение от нагрузок	72,19	53,91 φ _T **	4,16 ±0,29	2,42 ±0,31 p _T ***
Болезни, травмы, интоксикации	21,93	66,09 φ _T **	2,01 ±0,33	3,96 ±0,29 p _T ***
Отсутствие адекватного поведения	79,14	43,48 φ _T **	2,52 ±0,31	4,64 ±0,30 p _T ***
Реакция уклонения	94,65	86,96 φ _T *	4,64 ±0,30	4,23 ±0,20 p _T >
Болезненные ощущения при реакции уклонения	92,51	93,91 φ _T >	4,57 ±0,30	4,65 ±0,29 p _T >

ПС – психосоматический, СП – соматопсихический

мов и ресурсов, обеспечивающих достаточный диапазон адаптационных реакций при нагрузках. В отличие от ВСД, при ГБ пациенты характеризовались как целеустремлённые, стеничные, настойчивые, упрямые личности. Они всегда

чувствовали себя ответственными, не имеющими права на ошибку и отступление, работоспособными при любых обстоятельствах, нацеленными на успех, способными кограничениями и жертвам. Единственным способом разрешения

стрессорных ситуаций для них было наращивание своих усилий и работоспособности. Однако, в отличие от ВСД, при ГБ данному поведению противопоставлялись, приведенные ранее, личностные особенности. Это формировало определённый способ поведения, когда, невзирая на отрицательное отношение к нагрузкам, личность прикладывала максимум сил для их выполнения.

Далее на этом фоне отмечались, дестабилизирующие вегетативную регуляцию, факторы риска (табл. 4, 9), способствовавшие дальней-

шему снижению возможностей адаптации. Стрессорные ситуации повышали требования к механизмам адаптации и психофизические реакции, которые ранее игнорировались или воспринимались как естественное состояние, приобретали болезненную интерпретацию и окраску, что приводило к их усилению. Эти нарушения становились актуальными перед ВК и ГК, а болезненный характер, увеличение спектра и интенсивности, аффективное сопровождение они приобретали в момент его развития. В 96,98% до

Таблица 4

Факторы риска и их субъективная значимость при ВСД

Фактор риска	Выявляемость (%)		Значимость (балы М ±m)	
	ПС тип (n=187)	СП тип (n=115)	ПС тип (n=187)	СП тип (n=115)
Нарушения режима труда и отдыха	78,61	81,74 $\varphi_T >$	4,26 ±0,31	3,15 ±0,29 p_T^{**}
Нарушения режима питания	56,15	63,48 $\varphi_T >$	2,71 ±0,30	4,17 ±0,29 p_T^{***}
Злоупотребление кофе, чая	59,36	73,04 φ_T^{**}	4,60 ±0,32	4,36 ±0,29 $p_T >$
Табакокурение, злоупотребление спиртным	60,43	58,26 $\varphi_T >$	4,23 ±0,31	4,09 ±0,30 $p_T >$
Малоподвижный образ жизни	86,10	79,13 $\varphi_T >$	2,96 ±0,28	3,71 ±0,30 $p_T >$
Отсутствие физических тренировок	91,98	86,96 $\varphi_T >$	2,83 ±0,29	3,80 ±0,32 p_T^*
Гипернагрузки психические	91,44	48,70 φ_T^{**}	4,61 ±0,29	3,25 ±0,30 p_T^{**}
Гипернагрузки физические	69,52	87,83 φ_T^{**}	3,90 ±0,29	3,81 ±0,31 $p_T >$
Профессиональные вредности	34,22	42,61 $\varphi_T >$	4,17 ±0,31	3,23 ±0,28 p_T^*

ПС – психосоматический, СП – соматопсихический

появления ГК присутствовали клинические проявления ВСД, которые связывались большими с интенсивной нагрузкой или усталостью. После первых кризов они обретали качество болезненных симптомов, фиксируемое и поддерживаемое страхом перед ВК и ГК. При наличии в анамнезе ВСД с ВК больные осознавали новизну и необычность симптоматики ГК, что вызывало усиление стрессорной реакции. Это подтверждает ведущую роль первичных симптомов ВК и ГК, их развитие на базе доклинических проявлений, психических и физических особенностей.

До развития заболевания у больных обнаружены внутренние модели клинической картины тяжёлых заболеваний, состояний, несущих угрозу здоровью и жизни. Типичные источники и значимость информации отражены в табл. 5, 10.

Информация о трагическом, остром и тяжёлом нарушении здоровья поступала внезапно, в эмоционально значимой ситуации, была актуальна, сопровождалась интенсивной аффективной окраской. Клиника наблюдаемых заболеваний прекрасно фиксировалась пациентами, легко оживлялась и сопровождалась страхом, тревогой по поводу возникновения подобного непосредственно с ними, в связи с чем была достаточно актуальна. При этом обнаружено, что первые кризы содержали в своей структуре симптомы или возникшие нарушения интерпретировались как таковые, ассоциируясь с актуальным состоянием или патологией.

При факторном анализе данных исследования обеих типов клинического течения ВСД и ГБ была выделена факторная структура, в которой анализировались 2 фактора (табл. 11). Перед

Таблица 5

Источник формирования и значимость внутренней модели клинической картины патологии при ВСД

Источник информации	Выявляемость (%)		Значимость (балы М ±m)	
	ПС тип (n=187)	СП тип (n=115)	ПС тип (n=187)	СП тип (n=115)
Наблюдение и уход за больными	74,87	72,17 $\varphi_T >$	4,47 ±0,29	3,14 ±0,32 p_T^{**}
Больные родственники и знакомые	66,84	60,87 $\varphi_T >$	4,62 ±0,28	3,85 ±0,31 $p_T >$
Наблюдение, оказание помощи при внезапных состояниях	54,01	33,91 φ_T^{**}	3,17 ±0,30	2,23 ±0,31 p_T^*
Наблюдения при пребывании в лечебных учреждениях	13,37	21,74 φ_T^*	3,50 ±0,30	2,84 ±0,29 $p_T >$
Информация от родственников, знакомых, литературы и др.	83,42	71,30 φ_T^{**}	4,36 ±0,29	3,12 ±0,31 p_T^{**}
Информация от медицинских работников	24,60	29,57 $\varphi_T >$	4,64 ±0,30	4,37 ±0,32 $p_T >$
Собственные фантазии и страхи	81,28	62,61 φ_T^{**}	4,64 ±0,31	3,02 ±0,30 p_T^{***}

ПС – психосоматический, СП – соматопсихический

Таблица 6

Сравнительный анализ факторов стресса из анамнеза ГБ

Факторы стресса	Выявляемость (%)		Значимость (балы М ±m)		
	ПС тип (n=158)	СП тип (n=140)	ПС тип (n=158)	СП тип (n=140)	
Психологические	Производственные	39,24	35,71 $\varphi_T >$	4,63 ±0,30	4,65 ±0,32 $p_T >$
	Семейные отношения	38,61	35,00 $\varphi_T >$	4,55 ±0,29	4,32 ±0,31 $p_T >$
	Социальный статус	41,14	39,29 $\varphi_T >$	3,27 ±0,32	3,12 ±0,29 $p_T >$
	Финансовый фактор	37,34	36,43 $\varphi_T >$	4,41 ±0,32	4,63 ±0,29 $p_T >$
	Бытовой фактор	27,85	27,86 $\varphi_T >$	3,55 ±0,32	3,10 ±0,29 $p_T >$
	Трудоустроенность	32,91	36,43 $\varphi_T >$	4,68 ±0,29	4,34 ±0,29 $p_T >$
	Потери или болезни близких людей	24,68	17,86 $\varphi_T >$	4,22 ±0,30	3,54 ±0,31 $p_T >$
	Личностная значимость	41,77	35,71 $\varphi_T >$	4,55 ±0,29	4,35 ±0,32 $p_T >$
	Самореализация	45,57	42,14 $\varphi_T >$	3,88 ±0,30	3,27 ±0,30 $p_T >$
	Другие факторы	13,29	10,71 $\varphi_T >$	4,67 ±0,29	4,11 ±0,29 $p_T >$
Устойчивость к стрессу	72,78	38,57 φ_T^{**}	4,61 ±0,29	4,15 ±0,32 $p_T >$	
Соматические	Заболевания	42,41	47,14 $\varphi_T >$	4,20 ±0,31	4,62 ±0,29 $p_T >$
	Травмы	17,09	22,86 $\varphi_T >$	4,33 ±0,32	4,18 ±0,31 $p_T >$
	Токсические факторы	24,68	35,00 φ_T^*	3,06 ±0,29	2,81 ±0,30 $p_T >$
	Тренированность	43,67	40,00 $\varphi_T >$	3,32 ±0,29	4,53 ±0,31 p_T^{**}
	Физические нагрузки	29,75	39,29 φ_T^*	4,27 ±0,32	3,87 ±0,29 $p_T >$
	Режим труда и отдыха	34,18	42,86 $\varphi_T >$	4,61 ±0,31	4,02 ±0,31 $p_T >$
	Другие факторы	13,92	15,71 $\varphi_T >$	4,63 ±0,32	4,23 ±0,32 $p_T >$
	Устойчивость к стрессу	39,87	62,14 φ_T^{**}	3,90 ±0,31	4,61 ±0,29 $p_T >$

ПС – психосоматический, СП – соматопсихический

применением факторного анализа данные были проверены на многомерную нормальность для распределения переменных. Критерий адекватности выборки Кайзера-Мейера-Олкина, характеризующий степень применимости факторного

анализа к данной выборке группы ВСД равен 0,55; ГБ - 0,54. Критерий сферичности Барлетта-Группы ВСД равен 179,72; ГБ - 179,66, уровень значимости для обеих групп равен 0,01.

Эти факторы содержат комплекс признаков

Таблиця 7

Личностная значимость субъективных факторов фрустрации при ГБ

Фактор фрустрации	Выявляемость (%)		Значимость (балы М ±m)	
	ПС тип (n=158)	СП тип (n=140)	ПС тип (n=158)	СП тип (n=140)
Поведение, связанное с воспитанием и жизненным опытом	88,61	90,00 $\varphi_T >$	4,16 ±0,32	4,63 ±0,31 $p_T >$
Черты характера, исключаяющие нужное поведение	90,51	93,57 $\varphi_T >$	3,35 ±0,29	4,48 ±0,30 p_T^{**}
Невозможность применения адекватного поведения из-за запрета (отказ) на его реализацию	74,68	65,71 φ_T^*	3,17 ±0,31	4,61 ±0,29 p_T^{***}
Отказ от выработки адекватного поведения	80,38	68,57 φ_T^{**}	4,62 ±0,32	3,06 ±0,31 p_T^{***}
Ригидность поведенческих установок	87,34	93,57 φ_T^*	4,19 ±0,31	3,53 ±0,31 $p_T >$
Низкая устойчивость к стрессорным факторам	94,30	97,14 $\varphi_T >$	3,73 ±0,29	4,60 ±0,29 p_T^*

ПС – психосоматический, СП – соматопсихический

Таблиця 8

Факторы, способствующие формированию сниженной устойчивости к нагрузкам и их значимость при ГБ

Фактор влияния	Выявляемость (%)		Значимость (балы М ±m)	
	ПС тип (n=158)	СП тип (n=140)	ПС тип (n=158)	СП тип (n=140)
Отрицательное отношение к нагрузкам	76,58	70,00 $\varphi_T >$	4,43 ±0,30	3,17 ±0,31 p_T^{**}
Роль «больного, слабого» ребенка	53,80	55,71 $\varphi_T >$	4,21 ±0,29	2,28 ±0,33 p_T^{***}
Гиперопека родителей	65,82	57,86 $\varphi_T >$	4,37 ±0,31	3,01 ±0,32 p_T^{**}
Ограждение от нагрузок	70,25	63,57 $\varphi_T >$	2,64 ±0,32	4,13 ±0,31 p_T^{**}
Болезни, травмы, интоксикации	45,57	72,86 φ_T^{**}	4,22 ±0,30	3,57 ±0,29 $p_T >$
Отсутствие адекватного поведения	84,81	63,57 φ_T^{**}	3,94 ±0,32	4,52 ±0,31 $p_T >$
Реакция уклонения	87,34	79,29 φ_T^*	2,15 ±0,32	4,03 ±0,29 p_T^{**}
Болезненные ощущения при реакции уклонения	93,67	95,71 $\varphi_T >$	4,66 ±0,29	4,60 ±0,30 $p_T >$

ПС – психосоматический, СП – соматопсихический

Таблиця 9

Факторы риска и их субъективная значимость при ГБ

Фактор риска	Выявляемость (%)		Значимость (балы М ±m)	
	ПС тип (n=158)	СП тип (n=140)	ПС тип (n=158)	СП тип (n=140)
Нарушения режима труда и отдыха	85,44	94,29 φ_T^{**}	4,63 ±0,32	3,35 ±0,31 $p_T >$
Нарушения режима питания	44,94	50,71 $\varphi_T >$	4,18 ±0,29	3,01 ±0,31 p_T^{**}
Злоупотребление кофе, чая	64,56	67,86 $\varphi_T >$	3,52 ±0,33	4,42 ±0,30 p_T^*
Злоупотребление спиртным, табакокурение	74,68	63,57 φ_T^*	4,62 ±0,30	4,65 ±0,29 $p_T >$
Малоподвижный образ жизни	87,97	93,57 φ_T^*	2,27 ±0,32	3,82 ±0,32 p_T^{**}
Отсутствие физических тренировок	93,67	90,71 $\varphi_T >$	2,14 ±0,31	3,26 ±0,31 p_T^*
Гипернагрузки психические	89,24	56,43 φ_T^{**}	4,69 ±0,29	3,36 ±0,33 p_T^*
Гипернагрузки физические	76,58	84,29 φ_T^*	4,12 ±0,30	3,02 ±0,32 p_T^*
Профессиональные вредности	46,20	52,86 $\varphi_T >$	4,53 ±0,30	3,90 ±0,32 $p_T >$

ПС – психосоматический, СП – соматопсихический

соответствующих вариантов доклинических проявлений, особенностей и условий, обуславливающих формирования психовегетативной дисфункции, что можно рассматривать как психовегетативные особенности личности или как компенсированную, доклиническую психовегетативную дисфункцию при ВСД. При сопоставлении ВСД и ГБ наблюдается трансформация этих нарушений. Так, если при ВСД неприятные ощущения и переживания не расценивались как болезненные, то при ГБ были выявлены клинические проявления ВСД (как с ВК, так и без таковых). Предшествующие стрессорные состояния носили выраженный фрустрационный характер с интенсивным эмоциональным сопровождением. Фрустрация обуславливалась факторами - отсутствием адекватных способов поведения для их разрешения или способности

адаптации личности к ее существованию. Эти факторы определялись личностными особенностями, которые формировались на ранних этапах жизни пациентов и тесно переплетались (обуславливались) с устойчивостью к психофизическим нагрузкам. Это позволяет утверждать о сформировавшейся стратегии поведения личности, включающий в себя способ поведения (перманентные проявления) и способ реагирования (пароксизмальные проявления) при исследуемых нарушениях [14, 15].

До развития заболевания присутствовала личностная внутренняя модель клинической картины определённых нарушений, сформированная в эмоционально значимой ситуации, актуальная в силу отрицательной эмоциональной составляющей и страхом перед ее развитием. Это позволяет утверждать, что личностная модель

Таблица 10

Источник формирования и значимость внутренней модели клинической картины патологии при ГБ

Источник информации	Выявляемость (%)		Значимость (балы М ± m)	
	ПС тип (n=158)	СП тип (n=140)	ПС тип (n=158)	СП тип (n=140)
Наблюдение и уход за больными	80,38	77,86 $\phi_T >$	4,36 ± 0,31	3,52 ± 0,31 $p_T >$
Больные родственники и знакомые	73,42	79,29 $\phi_T >$	4,61 ± 0,30	3,83 ± 0,32 $p_T >$
Наблюдение, оказание помощи при внезапных состояниях	68,35	57,14 ϕ_T^*	4,63 ± 0,29	4,47 ± 0,29 $p_T >$
Наблюдения при пребывании в лечебных учреждениях	46,84	58,57 ϕ_T^*	4,59 ± 0,30	4,01 ± 0,30 $p_T >$
Информация от родственников, знакомых, литературы и др.	82,28	87,14 $\phi_T >$	3,93 ± 0,32	3,75 ± 0,32 $p_T >$
Информация от медицинских работников	76,58	80,71 $\phi_T >$	4,52 ± 0,30	4,22 ± 0,30 $p_T >$
Собственные фантазии и страхи	87,97	82,14 $\phi_T >$	4,67 ± 0,29	4,08 ± 0,31 $p_T >$

ПС – психосоматический, СП – соматопсихический

Таблица 11

Факторы доклинической психовегетативной дисфункции

Фактор	Факторная нагрузка
ПС вариант при ВСД	29,156
СП вариант при ВСД	23,461
ПС вариант при ГБ	28,629
СП вариант при ГБ	24,816

ПС – психосоматический, СП – соматопсихический

заболевания играет важнейшую роль в возникновении, течении и интерпретации клинической картины больными. Вероятно, на ее базе в дальнейшем и происходит формирование внутренней картины болезни, а модель можно рассматривать как первый ее этап.

Выводы

Установлены совокупности признаков преморбидных личностных особенностей, характеризующих психосоматический и соматопсихический варианты психовегетативной дисфункции при

вегето-сосудистой дистонии и гипертонической болезни. Показано, что вегето-сосудистая дистония выступает преморбидным состоянием для гипертонической болезни. Данные факторного анализа позволяют утверждать, что формирование психосоматических нарушений проходит через стадии: компенсированных и декомпенсированных личностных особенностей; полисистемных и моносистемных нарушений. Этот процесс можно охарактеризовать как декомпенсацию стратегии поведения личности.

Перспективой дальнейших исследова-

ний являється розробка системи первичної і вторичної профілактики розвитку психосоматических порушень.

Література. 1. Александр Ф. Психосоматическая медицина: принципы и применение // М.: Институт общегуманитарных исследований, 2006. - 333 с. 2. Астенические расстройства в терапевтической практике. Руководство по диагностике и лечению / Под ред. А.В. Шаброва, С.Л. Соловьевой, СПб.: СпецЛит, 2010. - 379 с. 3. Бройтигам В. Психосоматическая медицина. // В. Бройтигам, П. Кристиан, М. Рад. СПб.: Питер, 2009. 4. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение / Под ред. А.М. Вейна. - М.: Медицинское информационное агентство, 2011. - 752 с. 5. Визель Т.Г. Основы нейропсихологии. - М.: АСТ, 2009. - 384 с. 6. Долженко М.Н. Три названия одной болезни, или как лечить вегетативный криз? // Журнал "Артериальная гипертензия". - 2008. - № 1(1). - С. 43-51. 7. Єніолопов С. Тривога і гіпертонічна хвороба. Порочний круг // Український ревматологічний журнал. - 2008. - № 2 (32). - С. 27-28. 8. Загуровский В.М. Роль психо-вегетативного синдрома в реализации неотложных состояний. // Неотложная медицинская помощь. Сборник статей Харьковской городской клинической больницы скорой неотложной медицинской помощи. - Харьков: "Основа". - 2001. - В. 4. - С. 175-177. 9. Загуровский В.М., Никонов В.В. Болезнь как острый или хронический стрессор. // Неотложная медицинская помощь. Сборник статей Харьковской городской клинической больницы скорой неотложной медицинской помощи. - Харьков: "Основа". - 2002. - В. 5. - С. 170-173. 10. Хусаинова И.Ю. Особенности эмоциональной и личностной сферы больных гипертонией / Актуальные проблемы психологического знания: Сб. науч. трудов. - 2006. - В. 1. - С. 186-194. 11. Практическая психодиагностика / Под ред. Райгородского. Самара: Бахрах, 2007. - 672 с. 12. Психодиагностика и психокоррекция / Под ред. А.А. Александрова. - СПб.: Питер, 2008. - 384 с. 13. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей / Под ред. В.И. Симаненкова. - СПб.: СпецЛит, 2008. - 335 с. 14. Судаков К.В. Развитие теории функциональных систем в научной школе П.К. Анохина // Вестник Международной академии наук. Русская секция. - 2011. - № 1. - С. 1-5. 15. Судаков К.В. Системная организация психической деятельности // Психологический журнал. - 2013. - Т. 34. - № 5. - С. 72-81.

ОСОБИСТІСНІ ОСОБЛИВОСТІ І ДОКЛІНІЧНІ ПРОЯВИ У ХВОРИХ НА ПСИХОСОМАТИЧНІ РОЗЛАДИ

В.М. Загуровський

Резюме. Дослідження присвячене аналізу анамнестичних даних хворих вегето-судинною дистонією з вегетативними кризами й гіпертонічною хворобою І-ІІ ст. з неускладненими гіпертонічними кризами. Досліджені як власне відомості про особистісні особливості й доклінічні прояви, так і їх взаємозв'язок з існуючими, клінічно обкресленими, порушеннями. У дослідженні використані: клінічне, патофизиологічне дослідження, стандартне інтерв'ю, опитувальники з оцінкою інтенсивності й значимості проявів (факторів) від 0 до 5 балів. Результати оброблялися з використанням методів: багатомірної статистики - факторний аналіз (метод головних компонентів); оцінки математичних статистичних вибірок; критерію кутового перетворення Фішера. Встановлено, що доклінічні прояви при гіпертонічній хворобі й вегето-судинній дистонії існують в 2-х варіантах - психосоматичний і соматопсихічний. Це підтверджене результатами факторного аналізу. Аналіз динаміки й взаємодії аналізованих ознак вказує на те, що психосоматичні порушення у своєму розвитку проходять наступні стадії (етапи): 1 - компенсовані особливості, 2 - декомпенсовані особливості (доклінічні

порушення), 3 - полісистемні, клінічно обкреслені, прояви (вегето-судинна дистонія), 4 - моносистемні, клінічно обкреслені, прояви (гіпертонічна хвороба). Варіанти доклінічних психовегетативних особливостей відповідають психосоматичним і соматопсихічним варіантам перебігу пароксизмальних проявів аналізованої патології. Дані факторного аналізу дозволяють стверджувати про формування, на базі доклінічних особливостей патологічної стратегії поведінки особистості, що еволюціонує та включає в себе спосіб реагування (пароксизмальні прояви) і спосіб поведінки (перманентні прояви) особистості. Результати даного дослідження важливі для розуміння патогенезу розвитку, терапії, первинної й вторинної профілактики психосоматичних порушень, особливо з використанням методів психокорекції.

Ключові слова: психофізичні особливості, психосоматичні, способи поведінки, реагування.

PERSONAL PECULIARITIES AND PRE-CLINICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WITH PSYCHOSOMATIC DISORDERS

V.M. Zagurovskyi

Abstract. The present study is devoted to analysis of anamnestic data in patients with vascular dystonia with autonomic crises and hypertensive disease I-II degrees with uncomplicated hypertensive crises. Both actual information about personal characteristics and pre-clinical manifestations and their relationship with existing, clinically outlined, disorders were investigated. There were used: clinical, research pathopsychological, standard interview questionnaires assessing the intensity and significance of events (factors) from 0 to 5 points. The results were processed using the following methods: multivariate statistics - factor analysis (principal components method); The evaluation of mathematical statistical samples; Fisher's criterion angular transformation. It has been established that preclinical manifestations of hypertension and vegetative-vascular dystonia exist in 2 types - psychosomatic and somatopsychic. This is confirmed by the results of the factor analysis. Analysis of the dynamics and interactions of the analyzed traits indicates that psychosomatic disorders in their development go through the following steps (stages): 1 - compensated peculiarities 2 - decompensated peculiarities (pre-clinical disorders), 3 - multisystem, clinically-defined, manifestations (vascular dystonia), 4 - monosystemic, clinically-defined, manifestations (hypertension). Types of preclinical psychovegetative features correspond to psychosomatic and somatopsychic options of paroxysmal manifestations of analyzed pathology. Data of factor analysis allow to suggest about the formation, on the basis of pre-clinical features of the evolving pathological strategy in person's behavior, including a way to respond (paroxysmal manifestations) and mode of personality's behavior (permanent manifestations). The results of this study are important for understanding the pathogenesis of the development, therapy, primary and secondary prevention of psychosomatic disorders, especially with the use of methods of psychological correction.

Key words: psychophysical features, psychosomatic, behavioral strategies, response.

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №3 (49). - P. 71-78.

Надійшла до редакції 16.09.2014

Рецензент – доц. Р.І. Рудницький

© В.М. Загуровський, 2014

УДК 577.2:611-018.82.84]616.831-005.4

С.І. Іващук

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

КЛІТИННА РЕАКТИВНІСТЬ І РІВЕНЬ АДАПТАЦІЙНОГО НАПРУЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ПАНКРЕАТИТ, ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ

Ключові слова: гострий панкреатит, клітинна реактивність, адаптаційне напруження.

Резюме. Метою даного дослідження є встановлення патогенезу і патофізіологічних механізмів клітинної реактивності і рівня адаптаційного напруження організму хворих на гострий панкреатит, залежно статі. Дослідження охоплювало 189 хворих, серед яких було 144 (76,2%) чоловіки і 45 (23,8%) жінок, з набряковою формою гострого панкреатиту (ГП). Показано, що у жінок, хворих на ГП, спостерігається більш виразна зміна абсолютної і відносної кількості основних популяцій імункомпетентних клітин; адаптаційне напруження знаходиться у зоні реакції на тренування, тоді, як у чоловіків воно перебуває у зоні стресу; у жінок, порівняно з чоловіками, підвищена клітинна реактивність і рівень адаптаційного напруження формують сильніший неспецифічний протипатогенний захист, а, отже, сприяють позитивному перебігу і прогнозу хвороби.

Вступ

Гострий панкреатит та загострення хронічного панкреатиту упродовж останніх десятиліть продовжують посідати друге місце за частотою виникнення у структурі гострої хірургічної патології органів черевної порожнини [1, 11]. Гострим панкреатитом переважно хворіють чоловіки (63-74%) і меншою мірою (23-47%) - жінки, що підтверджується і дослідженням по Буковинському регіону [2, 15]. Серед багатьох чинників, незалежно від первинної причини, тяжкість перебігу ГП, визначається клітинною реактивністю організму та рівнем адаптаційного напруження [8, 12, 16].

Визначення клітинної резистентності і рівня адаптаційного напруження базується на дослідженні абсолютної та відносної кількості основних популяцій імункомпетентних клітин (ІКК) у периферійній крові хворих. Відомо, що провідну роль у забезпеченні адаптаційної діяльності організму відіграє система крові, яка є одним із найважливіших носіїв інформації про процеси, що відбуваються на рівні тканинних структур, а ІКК дуже чутливі щодо змін зовнішнього середовища проживання, а, також, внутрішнього стану організму [6, 7, 9, 14]. Таким чином, зміна абсолютної чи відносної кількості основних популяцій ІКК може розширювати або ж лімітувати клітинну реактивність та адаптаційні можливості організму хворих на ГП. Визначення вирішального впливу стану організму хворого на тяжкість перебігу та наслідки лікування ГП зумовлює необхідність вивчити патогенез і патофізіологічні механізми клітинної реактивності і рівня адап-

© С.І. Іващук, 2014

таційного напруження організму хворих, однак, системно, ці питання досі залишаються невирішеними, особливо залежно від статі, що і зумовило актуальність виконання даного дослідження.

Мета дослідження

Дослідити патогенез і патофізіологічні механізми клітинної реактивності і рівня адаптаційного напруження організму хворих на ГП, залежно від статі.

Матеріал і методи

У проспективному дослідженні взяло участь 205 хворих на ГП, госпіталізованих до лікарні швидкої медичної допомоги м. Чернівці упродовж останніх чотирьох років. Скринінг та постановку діагнозу ГП здійснювали відповідно до діючих вітчизняних наказів МОЗ України [4] та рекомендацій Європейських товариств із діагностики та лікування ГП [11, 13].

Етап скринінгу пройшло 189 хворих на ГП, які підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні із наступним проведенням комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних досліджень. Серед обстежених було 144 (76,2%) чоловіки і 45 (23,8%) жінок. Вік пацієнтів становив у середньому $45,1 \pm 5,19$ року для чоловіків, $53,2 \pm 7,07$ року для жінок (від 23 до 77 років). Всі хворі мали набрякову форму ГП.

На підставі розширеного загально-клінічного аналізу крові, що виконувався на Аналізаторі гематологічному CELL-DYN 3700 SL (виробник - "Abbott Laboratories", США), провели розрахунок

гематологічних індексів і коефіцієнтів: індекс клітинної реактивності, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я.Кальф-Каліфом, лейкоцитарний індекс інтоксикації за Б.А.Рейсом, гематологічний показник інтоксикації за В.С.Васильєвим, ядерний індекс ступеня ендотоксикозу, диференційний індекс інтоксикації, показник інтоксикації, індекс співвідношення лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ), індекс зсуву лейкоцитів, лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс, індекс зсуву нейтрофілів, адаптаційний індекс, індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів, індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів [5]. Рівень адаптивного напруження визначали за методикою Л.Х. Гаркаві [3].

Статистичну обробку виконували за допомогою прикладних програм MYSTAT 12 (Systat-Software Inc., USA) і Scout 2008 Version 1.00.01 (U.S.Environmental Protection Agency, США). Достовірність даних для незалежних вибірок розраховували за t-критерієм Student (при розподілі масивів близькими до нормальних), чи U-

критерію Wilcoxon-Mann-Whitney (при нерівномірному розподілі). Аналіз якісних ознак - за критерієм 2. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Абсолютна і відносна кількість основних популяцій ІКК у периферійній крові визначена у 189 хворих на ГП. Результати вивчення абсолютної і відносної кількості основних популяцій ІКК периферійної крові хворих на гострий панкреатит, залежно від статі, наведені у таблиці 1.

Встановили, що у жінок, хворих на ГП у периферійній крові більш виражений (на 17,62%) лейкоцитоз за рахунок зростання абсолютної кількості нейтрофільних лейкоцитів на 22,27%, лімфоцитів - на 32,95%, а, також, зростає відносна кількість юних форм нейтрофільних гранулоцитів на 39,47% і паличкоядерних - на 52,55%, еозинофілів - на 31,98%, ШЗЕ - на 29,36%. Таким чином, у жінок, хворих на ГП, виявлена більш чітка реакція змін абсолютної і відносної кількості основних популяцій ІКК на запальний процес у підшлунковій залозі.

Таблиця 1

Абсолютна і відносна кількість основних популяцій імунокомпетентних клітин периферійної крові хворих на гострий панкреатит, залежно від статі

Популяції імунокомпетентних клітин	Одиниці виміру	Хворі на гострий панкреатит (n=189)		p
		Чоловіки (n=144 (76,19%) M±m)	Жінки (n=45 (23,81%) M±m)	
Лейкоцити	$\times 10^9/\text{л}$	11,86±0,49	13,95±0,87	<0,05
Нейтрофільні гранулоцити	%	84,83±1,17	88,15±1,44	>0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	10,06±0,11	12,30±0,13	<0,001
Метамієлоцити	%	0	2,5±0,03	-
Юні нейтрофіли	%	7,17±0,76	10,00±0,69	<0,05
Паличкоядерні нейтрофіли	%	16,10±1,39	24,56±2,97	<0,05
Сегментоядерні нейтрофіли	%	61,56±1,35	51,09±2,05	<0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	7,30±0,17	7,13±0,12	>0,05
Еозинофіли	%	1,97±0,10	2,60±0,23	<0,05
Базофіли	%	1,00±0,01	1,00±0,01	>0,05
Лімфоцити	%	14,56±0,85	16,51±1,80	>0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	1,73±0,12	2,30±0,10	<0,05
Моноцити	%	5,56±0,24	4,187±0,29	<0,05
	$\times 10^9/\text{л}$	0,66±0,06	0,58±0,06	>0,05
Еритроцити	$\times 10^{12}/\text{л}$	4,76±0,03	4,38±0,08	<0,05
Тромбоцити	г/л	220,53±5,02	246,60±8,16	<0,05
ШЗЕ	мм/год	29,56±3,82	38,24±5,69	>0,05

Одержані дані були підставою для встановлення за імуно-гематологічними коефіцієнтами та індексами клітинної реактивності рівня адаптаційного напруження організму чоловіків та окремо жінок, хворих на ГП.

Результати вивчення клітинної реактивності та рівня адаптаційного напруження організму хворих на гострий панкреатит чоловіків і жінок наведені у таблиці 2.

Клітинна резистентність організму жінок,

Таблиця 1

Клітинна реактивність та рівень адапційного напруження організму хворих на гострий панкреатит, залежно від статі

Показники	Одиниці виміру	Хворі на гострий панкреатит (n=189)		p
		Чоловіки (n=144 (76,19%) M±m)	Жінки (n=45 (23,81%) M±m)	
Індекс клітинної реактивності	у.о.	718,13±69,23	854,005±72,187	>0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації	у.о.	3,67±0,34	3,63±0,31	>0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Я.Я.Кальф-Каліфом	у.о.	1,55±0,14	1,88±0,17	>0,05
Лейкоцитарний індекс інтоксикації за Б.А.Рейсом	у.о.	3,84±0,29	3,78±0,33	>0,05
Гематологічний показник інтоксикації за В.С.Васильєвим	у.о.	1,35±0,11	2,09±0,16	<0,05
Ядерний індекс ступеня ендотоксикозу	у.о.	0,378±0,04	0,725±0,06	<0,05
Диференційний індекс інтоксикації	у.о.	3,51±0,31	5,33±0,47	<0,05
Показник інтоксикації	у.о.	1,29±0,11	1,94±0,12	<0,05
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ	у.о.	0,40±0,02	0,37±0,02	>0,05
Індекс зсуву лейкоцитів	у.о.	4,36±0,37	4,43±0,31	>0,05
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о.	1,66±0,15	1,80±0,16	>0,05
Індекс зсуву нейтрофілів	у.о.	0,38±0,04	0,370±0,06	<0,01
Адаптаційний індекс	у.о.	0,24±0,02	0,320±0,03	<0,05
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	у.о.	2,62±0,17	3,95±0,19	<0,01
Індекс співвідношення лімфоцитів та еозинофілів	у.о.	7,39±0,37	6,35±0,27	<0,05

хворих на ГП, має тенденцію до посилення на 18,92% ($P>0,05$), що підтверджується значеннями лейкоцитарних індексів інтоксикації (за Я.Я.Кальф-Каліфом, Б.А.Рейсом), індексу співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ, індексу зсуву лейкоцитів, лімфоцитарно-гранулоцитарного індексу. Поряд з тим, клітинна реактивність організму підвищена за зростання гематологічного показника інтоксикації за В.С.Васильєвим на 54,81%, ядерного індексу ступеня ендотоксикозу на 91,80%, показника інтоксикації на 50,39%, індексу зсуву нейтрофілів на 92,11%. Зростання диференційованого індексу інтоксикації свідчить про те, що у жінок, хворих на ГП, переважає інтоксикація, пов'язана з аутоімунним процесом, аутолізом, хоча, також має місце інтоксикація, пов'язана з інфекційним процесом. У чоловіків, хворих на ГП, переважає інтоксикація інфек-

ційногогенезу.

У жінок ефекторна ланка імунної відповіді відстає від ефективності афекторної ланки, про що свідчить більший індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів на 50,76%, ніж у чоловіків ($p<0,05$). Зростання індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів у чоловіків, хворих на ГП, на 16,38% і засвідчує переважання підвищеної реактивності імунної відповіді.

Процес пристосування до формування і перебігу ГП у жінок вище на 33,33%, а їх адаптаційний індекс знаходиться у зоні тренувань. У той час, як для чоловіків поява ГП призводить до стресової ситуації, що необхідно враховувати у процесі діагностики і формування лікувальної тактики.

Таким чином, розвиток і перебіг ГП у жінок, порівняно з чоловіками, у яких ГП розвивається у 3,2 раза частіше, супроводжується формуванням

тенденції до підвищення клітинної реактивності за рахунок зростання адаптаційного напруження, що підвищує позитивний прогноз захворювання; індексу зсуву нейтрофілів, індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів, ядерного індексу ступеня інтоксикації, показника інтоксикації і диференційного індексу інтоксикації.

У жінок, хворих на ГП, підвищена клітинна реактивність, рівень адаптаційного напруження, що формує у них підвищений неспецифічний протиінфекційний захист, а, отже, дає можливість передбачити позитивний перебіг і прогноз, особливо у тому випадку, коли буде формуватися й імунологічна реактивність.

Таким чином, формування і розвиток гострого панкреатиту охарактеризовані з позиції клітинної реактивності та рівня адаптаційного напруження, організму жінок, хворих на ГП, у порівняльному аспекті з такими показниками у чоловіків, хворих на ГП, може пояснити вищу частоту захворюваності чоловічої статі взагалі, і вБуковинській популяції, зокрема.

Висновки

1. Розвиток і перебіг гострого панкреатиту у жінок супроводжується підвищенням клітинної реактивності, зростанням адаптаційного напруження в зоні тренування, що формує підвищений неспецифічний протиінфекційний захист і покращує прогноз захворювання.

2. Формування гострого панкреатиту у чоловіків супроводжується підвищенням імунологічної реактивності за рахунок зростання індексу співвідношення лімфоцитів і еозинофілів та стресовим рівнем адаптаційного напруження, що асоціює із більшою частотою появи та тяжчим клінічним перебігом недуги, а також гіршим прогнозом на одужання.

Перспективи подальших досліджень

Встановлення можливих генетичних механізмів формування клітинної реактивності та рівня адаптаційного напруження у хворих на гострий панкреатит.

Література. 1. Бабінець Л.С. Хронічний панкреатит: діагностика і лікування, алгоритми динамічного спостереження лікарем загальної практики - сімейної медицини на засадах доказової медицини / Л.С. Бабінець // "Здоров'я України". - 2012. - №1 (23). - С. 61-63. 2. Возрастные аспекты и годовые хроноритмы частоты возникновения острого панкреатита: Материалы международного конгресса ["Медицинское образование в условиях глобализации рынка труда"], (Алматы, 12-13

сентября 2013 г.) / Министерство здравоохранения Республики Казахстан. - Казахстан, Алматы: Алматинский государственный институт усовершенствования врачей МЗРК, 2013. - 387 с. 3. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма [Текст] / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. - Ростов н/Д: Изд-во РГУ, 1990. - 224 с. 4. Наказ МОЗ України від 02.04.2010 №297 "Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "Хірургія" / МОЗ. - К.: МОЗ, 2010. - Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20100402_297.html. 5. Сипливый В.А. Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита / В.А. Сипливый, Е.В. Конь, Д.В. Евтушенко // Клін. хірургія. - 2009. - № 9. - С. 21-26. 6. Современные представления о механизмах стресс-обусловленной дисфункции клеток иммунного ответа / Золотарёва Т.А., Змиевский А.В., Насибуллин Б.А. [и др.] // Світ медицини та біології. - 2011. - № 4. - С. 132-134. 7. Степан В.Т. Динаміка змін популяцій імунокомпетентних клітин периферичної крові у хворих на гострі гнійно-запальні захворювання нирок та паранефральної клітковини під впливом різних лікувальних підходів / В.Т. Степан // Шпитальна хірургія. - 2013. - № 4. - С. 15-18. 8. Alteration of peripheral blood lymphocyte subsets in acute pancreatitis Mirosława Pietruczuk, Milena I Dabrowska, Urszula Wereszczynska-Siemiatkowska [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2006, Sep. 7. - № 12 (33). - P. 5344 - 5351. 9. Cohen G. Immune Dysfunction in Uremia - An Update / Gerald Cohen, Walter H. Horl // Toxins. - 2012. - № 4. - P. 962-990. 10. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, G. Uomo, A. Zerbi [et al.] // Dig. Liver Dis. - 2008. - Vol. 40 (10). - P. 803-808. 11. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the study of the pancreas [on behalf of Italian Association for the Study of the Pancreas Study Group] / R. Pezzilli, G. Uomo, A. Zerbi [et al.] // Dig. Liver Dis. - 2008. - Vol. 40(10). - P. 803-808. 12. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis / Zilvinas Dambrauskas, Nathalia Giese, Antanas Gulbinas [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2010, Apr. 21. - № 16 (15). - P. 1845-1853. 13. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. [on behalf of Exocrine Pancreatic Insufficiency collaborative (EPIc) Group] / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.] // World J. Gast-

roenterol. - 2013. - Vol. 19(44). - P. 7930-46. 14. Immune responses to implants - A review of the implications for the design of immunomodulatory biomaterials / Sandra Franz, Stefan Rammelt, Dieter Scharnweber [et al.] // Biomaterials. - 2011. Vol. 32. - P. 6692-6709. 15. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / B. Lindkvist // World J. Gastroenterol. - 2013. - Vol. 19(42). - P. 7258-66. 16. Pezzilli R. Immunological Aspects of Acute Respiratory Distress Syndrome in Acute Pancreatitis / R. Pezzilli // Immuno-Gastroenterology. - 2013. - Vol. 2, Issue 2. - P. 104-108.

КЛЕТОЧНАЯ РЕАКТИВНОСТЬ И УРОВЕНЬ АДАПТАЦИОННОГО НАПРЯЖЕНИЯ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

С.И. Иващук

Резюме. Целью данного исследования есть установление патогенеза и патофизиологических механизмов клеточной реактивности и уровня адаптационного напряжения организма больных с острым панкреатитом, в зависимости от пола. Исследование охватывало 189 больных, среди которых было 144 (76,2%) мужчины и 45 (23,8%) женщин, с отёчной формой острого панкреатита. Показано, что у женщин с острым панкреатитом, наблюдается более выраженное изменение абсолютно и относительного количества основных популяций иммунокомпетентных клеток; адаптационное напряжение находится в зоне реакции на тренировки, тогда, как у мужчины оно пребывает в зоне стресса; у женщин, в

сравнении с мужчинами, повышенная клеточная реактивность и уровень адаптационного напряжения, формируют более сильную неспецифическую противоинфекционную защиту, а, следовательно, способствуют положительному течению и прогнозу болезни.

Ключевые слова: острый панкреатит, клеточная реактивность, адаптационное напряжение.

CELL REACTIVITY AND ADAPTATION TENSION LEVEL IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS DEPENDING ON SEX

S.I. Ivashchuk

Abstract. The purpose of this study is to establish the pathogenesis and pathophysiological mechanisms of cell reactivity and the adaptation tension level of patients' bodies with acute pancreatitis, depending on sex. The study covered 189 patients, among which were 144 (76.2%) men and 45 (23.8%) women with the edematous form of acute pancreatitis. It is shown that in women with acute pancreatitis, there is a distinct change in the absolute and relative number of major populations of immune cells; the adaptation tension is in the zone of response to training, while in men it is in the stress zone; in women compared to men, the increased cell reactivity and the adaptive tension level form stronger nonspecific anti-infective defense, and thus contribute to a positive course and prognosis of the disease.

Key words: acute pancreatitis, cellular reactivity, adaptation tension.

Bukovinian State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №3 (49). - P. 79-83.

Надійшла до редакції 11.09.2014

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

© С.И. Иващук, 2014

УДК:616.378-008.64-002.3-085.835

С. Ю. КаратєєваБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ЕФЕКТИВНІСТЬ ОЗОНОТЕРАПІЇ В
ЛІКУВАННІ ГНІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ**

Ключові слова: цукровий діабет, гнійно-запальні процеси, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, окислювальна модифікація білків, озонотерапія.

Резюме. Застосування озонотерапії в комплексному хірургічному лікуванні хворих на ускладнений гнійно-запальними процесами перебіг цукрового діабету, має виражену лікувальну дію і запобігає розвитку рецидиву та ускладнень захворювання, що сприяє значному покращенню безпосередніх та віддалених результатів лікування даної патології.

Вступ

Аналіз даних літератури свідчить про неухильне зростання кількості хворих на цукровий діабет (ЦД), і сягає в розвинутих країнах більше 6% населення [2,5].

З хірургічної точки зору актуальність цієї проблеми, в першу чергу, зумовлена тим, що більше ніж у 30 - 70 % хворих на ЦД виникають гнійно-некротичні процеси і 50% госпіталізованих хворих потребують хірургічної допомоги з приводу даних ускладнень [1,3,4].

З урахуванням наведених фактів, стає очевидно необхідність пошуку ефективних методів комплексного лікування гнійних процесів у хворих на ЦД, з метою впровадження в лікувальну практику ефективних методів консервативного лікування та нових способів активації репаративних процесів. З цією ж метою останнім часом стали широко застосовувати і озонотерапію.

Мета дослідження

Покращання результатів лікування гнійно-запальних ускладнень у хворих на цукровий діабет, шляхом застосування внутрішньовенної озонотерапії.

Матеріал і методи

Обстежено 124 хворих на цукровий діабет із гнійно-запальними ускладненнями. Основна група 53 (42,7%) хворих, яким поряд із комплексним лікуванням виконувалася внутрішньовенна озонотерапія. Контрольна група 71 (57,2%) пацієнти, яким проводилось лікування за загальноприйнятими методиками.

У всіх пацієнтів основної групи, поряд із традиційною терапією, аналогічною за складом у хворих контрольної групи, нами проводилось внутрішньовенне введення озонованого фізіологічного розчину [6]. Визначали показники коагулограми, переокисного окиснення ліпідів, Окислювальної модифікації білків, антиоксидантної здатності.

Обговорення результатів дослідження

На думку деяких авторів [3,5] у хворих на ЦД із гнійно-запальним ураженням м'яких тканин збільшується рівень кінцевого продукту ПОЛ - малонового альдегіду в рані. Пригнічення системи АОЗ проявляється значним зменшенням вмісту в тканинах ретинолу та особливо токоферолу, а також зниженням активності глутатіон-редуктази. Найбільш ефективним, в аспекті стабілізації ПОЛ, є методи лікування які включають УФО крові, низькоінтенсивне лазерне опромінювання та аплікація сорбентами [2,6].

Характеристика показників ПОЛ, АОЗ, ОМБ у хворих на ЦД із гнійно-запальними ускладненнями (табл.1) показала, що в контрольній групі хворих при поступленні, під час лікування і при виписці не виявлено істотних змін з боку активності чинника АОЗ - церулоплазміну, продукта ПОЛ - малонового альдегіду та ОМБ. За умов проведення озонотерапії в основній групі хворих при поступленні, під час лікування і при виписці також не виявлено суттєвих зрушень даних показників.

На нашу думку зазначені показники ПОЛ, АОЗ, ОМБ на фоні характерних позитивних клінічних ефектів, при застосуванні внутрішньовенної озонотерапії, можна розцінювати як сприятливі біохімічні ознаки для застосування даного методу лікування у хворих на ЦД із гнійно-запальними ускладненнями.

Патогномонічним є гіперкоагуляційний синдром і розвиток мікротромбозів, який проявляється підвищеною агрегаційною активністю тромбоцитів, схильністю до адгезії еритроцитів. У поєднанні зі зниженою антикоагулянтною і фібринолітичною активністю крові він обумовлює необхідність широкого застосування реокоректорів у поєднанні з антикоагулянтами та антиагрегантами [6].

Результати нашого дослідження коагулограми у хворих на ЦД з гнійно-запальними усклад-

Таблиця
Характеристика показників ПОЛ, АОЗ,ОМБ у хворих на ЦД із гнійно-запальними ускладненнями

Показники	Основна група			Контрольна група		
	При поступленні	Під час лікування	При виписці	При поступленні	Під час лікування	При виписці
Церулоплазмін (Е/г плазми)	5,2±0,10	5,1±0,30	5,1±0,10	5,3±0,30	5,5±0,7 p <0,05	5,5±0,50 p <0,05
Малоновий альдегід (мкмоль/лсир)	0,23±0,10	0,24±0,05	0,20±0,10	0,22±0,10	0,23±0,10	0,19±0,10
Ступінь окислювальної модифікації білків (ΔЕ/мл плазми)	2,2±0,05	2,2±0,04	2,0±0,06	1,5±0,05	1,4±0,03 p <0,05	1,6±0,04 p <0,05

неннями (табл.2), показали, що в контрольній групі хворих при поступленні, під час лікування і при виписці не виявлено істотних зрушень зі сторони протромбінового індексу, часу рекальцифікації, тромбінового часу, гематокриту, фібриногену. За умов проведення озонотерапії в основній групі хворих при поступленні, під час лікування і при виписці також не виявлено суттєвих зрушень показників коагулограми.

Зазначені зміни, на фоні, характерних позитивних клінічних ефектів озонотерапії, можна розцінювати як сприятливі ознаки показників коагулограми для застосування даного методу лікування у хворих на ЦД із гнійно-запальними ускладненнями.

Хворі які отримували в комплексному лікуванні внутрішньовенний розчин озону, після 3-5 процедур відмічали зменшення болю, більш

Таблиця 1
Характеристика коагулограми у хворих на ЦД із гнійно-запальними ускладненнями із застосуванням озонотерапії

Показники	Основна група			Контрольна група		
	При поступленні	Під час лікування	При виписці	При поступленні	Під час лікування	При виписці
Протромбіновий індекс (%)	89,96±1,3	94,50±1,6	90,73±1,2	94,39±1,2	81,96±1,9	87,36±1,8
Час рекальцифікації (с)	105 ±0,9	100±0,7	98±1,1	110±0,8	105±1,1	99±0,7
Тромбіновий час (с)	19,30±0,4	19,43±0,6	19,50±0,4	19,35±0,6	19,40±0,3	19,43±0,3
Гематокрит (%)	36,84±0,2	32,29±0,1	32,75±0,3	40,47±1,1	38,15±0,2	37,81±0,3
Фібриноген (г/л)	6,77±0,2	5,90±0,1	5,70±0,1	6,41±0,1	4,87±0,2	4,12±0,1
P					<0,001	<0,001

визначено порівняно з контрольною групою, де цей метод лікування не був застосований. У пацієнтів основної групи відмічався регрес набряку, інфільтрації та гіперемії навколо рани. Після 2-3 процедур спостерігали зниження температури тіла, нормалізувався сон, апетит. В контрольній групі ці показники стабілізувались лише на 8-9 день стаціонарного лікування.

Отже, отримані результати дослідження показників коагулограми, ПОЛ, АОЗ, ОМБ на фоні характерних позитивних клінічних ефектів, при застосуванні внутрішньовенної озонотерапії, можна розцінювати як сприятливі біохімічні ознаки для застосування даного методу лікування у хворих на цукровий діабет із гнійно-запальними ускладненнями.

Висновки

1. Застосування в комплексному лікуванні внутрішньовенного озонованого розчину у хворих на ЦД із гнійно-запальними ускладненнями не супроводжується розвитком реакцій ушкодження на рівні параметрів гемостазу та біохімічних показників крові.

2. Зазначений факт підтверджує доцільність застосування в клінічній практиці внутрішньовенної озонотерапії в даній категорії хворих.

Література. 1. Бондарь И.А. Антиоксидант дибикор в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета 2-го типа / И.А. Бондарь, О. Ю. Шабельникова, А.Р. Алина// Проблемы эндокринологии.-2009.-Т. 55, № 2.-С.41-45. 2. Василенко О. Ю. Методологические основы экспертной оценки инвалидирующих осложнений сахарного диабета / О.Ю. Василенко// Медико-социальная экспертиза и реабилитация.-2009.-№ 2.-С. 9 - 13. 3. Велигоцкий Н.Н. Динамика морфологических изменений в эпителии раневого канала под воздействием озонотерапии / Н.Н. Велигоцкий, И.Е. Бугаков// Харківська хірургічна школа.-2009.-№ 4.1(36).-С.341-344. 4. Галушко О.А. Гіпоглікемічна та лактацидемічна коми / О.А. Галушко // Журнал практичного лікаря.-2009.-№ 1.-С.24-29. 5. Мартовицька Ю.В. Діабетична мікроангіопатія: морфогенез та роль у розвитку ускладнень цукрового діабету / Ю.В. Мартовицька // Патологія.- 2008.- С. 6-10. 6. Масленников О.В. Руководство по озонотерапии / О.В. Масленников, К.Н. Конторщикова.- Н.Новгород: Вектор ТИС, 2005. - 272.

ПРИМЕНЕНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИЕ ГНОЙНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

С.Ю. Каратеева

Резюме. Применение озонотерапии в комплексном лечении больных сахарным диабетом с гнойно-воспалительными процессами, оказывает выраженное лечебное действие и предотвращает развитие рецидива и осложнений заболевания, что способствует значительному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения данной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет, гнойно-воспалительные осложнения, озонотерапия.

OZONE THERAPY IN THE TREATMENT OF PURULENT COMPLICATIONS OF DIABETES

S.Yu. Karateeva

Abstract. Ozone therapy use in a complex treatment of patients with complicated pioinflammatory processes suffering from diabetes mellitus has a pronounced therapeutic effect and prevents the development of relapse and complications of the disease, that promotes a significant greatly improvement of the immediate and remote results of treatment of this pathology.

Key words: diabetes mellitus, pio-inflammatory processes, ozonotherapy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.84-86.

Надійшла до редакції 20.09.2014

Рецензент – проф. І.В. Шварковський

© С.Ю. Каратеева, 2014

УДК 577.2:611-018.82.84]616.831-005.4

Т.І. КметьБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**УМІСТ РНК У НЕРВОВИХ ТА ГЛІАЛЬНИХ
КЛІТИНАХ РІЗНИХ ЧАСТОК КОРИ
ВЕЛИКИХ ПІВКУЛЬ ЗА УМОВ НЕПОВНОЇ
ГЛОБАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ****Ключові слова:** головний мозок,
каротидна ішемія-реперфузія,
нейрони, глія, РНК.**Резюме.** Досліджено динаміку вмісту РНК у нейронах та гліальних клітинах різних часток кори великих півкуль по завершенні одностодиночної реперфузії та на 12-ту добу після 20-хвилинної каротидної ішемії. Встановлено, що в ранньому ішемічно-реперфузійному періоді пошкодження головного мозку в корі лобової та скроневої часток кори великих півкуль зміною концентрації РНК більш суттєво реагують нейрони, а в корі тім'яної частки - гліальні клітини. На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду в нейронах і гліальних клітинах кори лобової та скроневої часток концентрація РНК залишалася підвищеною стосовно контролю, а в корі тім'яної частки - знижувалася в нейронах та поверталася до контрольних значень - у гліальних клітинах.**Вступ**

Цереброваскулярна патологія є однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини, що зумовлено зростанням розповсюдженості судинних захворювань [7]. Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я констатовано, що інсульт є глобальною епідемією, яка загрожує життю і здоров'ю населення всього світу, оскільки за частотою дана патологія є другою причиною смертності, поступаючись лише ішемічній хворобі серця та передуючи онкологічним захворюванням [6]. Крім того, інсульт стає основною причиною інвалідизації і соціальної дезадаптації населення. Особливу увагу привертають ішемічні пошкодження головного мозку, з якими пов'язана більшість цереброваскулярної патології, що обумовлює медико-соціальне значення ішемії мозку [4]. Враховуючи значну розповсюдженість цієї нозології актуальним і важливим для сучасної медицини є поглиблене дослідження патогенетичних особливостей ішемічно-реперфузійного пошкодження різних відділів кори головного мозку.

Нервова тканина, на відміну від інших, характеризується дуже високим вмістом рибонуклеїнових кислот (РНК) [9]. Неадекватно тривале або надмірно високе функціональне навантаження на нейрони призводить до зниження вмісту РНК. Зменшення площі ядер і концентрації в них РНК свідчить про посилення її транспорту з ядра до цитоплазми, а також про переважання процесів розпаду над синтезом, що в подальшому зменшує забезпеченість мозку життєво важливими сполуками, створює передумови недостатності його функцій [1].

© Т.І. Кметь, 2014

Станом на сьогоднішній день достатньо вивчена динаміка морфофункціональних змін у корі різних часток півкуль головного мозку за умов ішемії-реперфузії [2], однак реакція РНК на дане втручання окремих клітин (нейронів, глії) залишається недослідженою.

Мета дослідження

Вивчити в динаміці вплив неповної глобальної ішемії- головного мозку з подальшою реперфузією різної тривалості на сумарний вміст та концентрацію РНК в нервових і гліальних клітинах кори лобової, тім'яної та скроневої часток великих півкуль мозку щурів.

Матеріал і методи

Дослідження проведені на шестимісячних білих нелінійних щурах-самцях трьох експериментальних груп: 1. Контрольні тварини (n=11); 2. Щури, яким моделювали 20-хвилинну двобічну каротидну ішемію з одностодиножною реперфузією (n=11); 3. Щури, яких виводили з експерименту на 12-ту добу після моделювання 20-хвилинної двобічної каротидної ішемії (n=11).

Усі тварини утримувалися на стандартному раціоні харчування віварію, при природній зміні дня і ночі. Експериментальні втручання здійснювали відповідно основним положенням GLP (1981 р.) Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р.; Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Неповну глобальну ішемію мозку моделювали 20-хвилинним кліпсуванням загальних

сонних артерій [5], після чого кровотік по цих судинах відновлювали. Для вивчення ранніх наслідків ішемії-реперфузії мозку частину тварин виводили з експерименту через 1 годину по завершенні реперфузійного періоду, а відстрочених - на 12-ту добу. Моделювання каротидної ішемії та декапітацію здійснювали під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг маси тіла). Мозок виймали на холоді, користуючись атласом стереотаксичних координат [8] забирали кору лобової, тім'яної та скроневої часток півкуль головного мозку, фіксували в 10 % розчині Буена впродовж 24 годин і після стандартної гістологічної проводки заливали в парафінові блоки, з яких готували гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Для виявлення РНК зрізи депарафінували, регідували в низхідних концентраціях етанолу та зафарбовували галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсоном. Аналіз гістологічних зрізів проводили в системі цифрового аналізу зображень VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Німеччина) в спектрі люмінесценції на флуоресцентному мікроскопі AXIOSKOP (Zeiss, Німеччина). У випадково відібраних зрізах кори досліджуваних часток півкуль головного мозку визначали загальний уміст РНК (в одиницях оптичної щільності, Оощ) та її концентрацію (Оощ на 1 мкм²) [3].

Цифрові результати експериментальних досліджень опрацьовані на персональному комп'ютері у прикладних програмах "Statistica 6.0" та "SPSS 13". Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз результатів з вивчення раннього впливу ішемії-реперфузії головного мозку на вміст РНК у нейронах, глії та апоптичних клітинах кори лобової частки півкуль неокортекса показав, що дане втручання підвищує сумарний уміст РНК на 67 %, 21 % та 22 % відповідно стосовно контролю (табл.). Більш суттєве збільшення вмісту РНК у нейронах може розглядатися як свідчення активації процесів біосинтезу білка, генів раннього реагування і як показник нейрональної пластичності, спрямованої на подолання наслідків ушкодження.

Концентрація РНК у деструктивно змінених клітинах у цей період дослідження достовірно зменшилася на 3 % ($p < 0,05$), а в нейронах та гліоцитах навпаки, зросла на 41 % та 21 % відповідно стосовно контрольної групи шурів.

У ранньому ішемічно-реперфузійному періоді в корі тім'яної частки півкуль головного мозку спостерігалось зниження транскрипційної активності (за сумарним умістом РНК) нервових, гліальних та апоптичних клітин на 20 %, 12 % та 42 % відповідно стосовно контрольної групи тварин. Проте концентрація пулу нуклеїнових кислот зменшилася тільки в глії кори досліджуваної частки півкуль на 12 % відносно контролю. Зниження вмісту РНК у нейронах, глії та апоптично змінених клітинах відображає процеси ушкодження та порушення функції неокортекса тім'яної частки.

Дослідження вмісту РНК у корі клітин скроневої частки півкуль головного мозку в ранньому постішемічному періоді показало, що її концентрація підвищилася тільки в нейронах на 7 % стосовно контрольної групи шурів. Концентрація та сумарний уміст РНК в інших клітинах кори скроневої частки великих півкуль змін не зазнали.

У пізньому постішемічному періоді (12-та доба) у нервових клітинах кори лобової частки півкуль головного мозку концентрація РНК залишалася підвищеною на 25 % стосовно такої в контрольних шурів, проте зменшилася на 11 % стосовно показника в ранньому терміні спостереження. У свою чергу, сумарний уміст РНК у досліджуваному класі клітин вірогідно зменшився на 58 % відносно раннього періоду ішемії-реперфузії. Концентрація пулу нуклеїнових кислот гліальних клітин у даному терміні спостереження підвищилася на 11 % стосовно такої в контрольної групи тварин і зменшилася на 8 % стосовно раннього постішемічного періоду. Сумарний уміст РНК у цей період повертався до рівня контролю, проте зменшився на 11 % відносно раннього терміну спостереження.

У віддаленому періоді ішемічно-реперфузійного ураження кори лобової частки півкуль спостерігається підвищення концентрації РНК та сумарного її вмісту в апоптично змінених клітинах на 24 та 59 % відповідно щодо контролю і на 28 та 30 % - стосовно раннього терміну спостереження.

Аналіз результатів з вивчення відстрочених наслідків ішемії-реперфузії для кори тім'яної частки півкуль показав зниження концентрації РНК у нервових клітинах на 3 % ($p < 0,05$) стосовно контролю і на 5 % ($p < 0,05$) - стосовно раннього терміну спостереження. Її сумарний уміст знизився на 12 % відносно контрольної групи тварин і підвищився на 10 % - стосовно показника в ранньому терміні дослідження. У гліальних клітинах кори досліджуваної частки

Таблиця

Динаміка змін вмісту РНК (одиниці оптичної щільності, Оощ) у корі різних часток великих півкуль шурів за умов експериментального ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку ($M \pm m$)

Група спостереження	Нейрони		Гліальні клітини		Апоптичні клітини	
	Уміст РНК на 1 мкм ²	Сумарний уміст РНК	Уміст РНК на 1 мкм ²	Сумарний уміст РНК	Уміст РНК на 1 мкм ²	Сумарний уміст РНК
Кора лобової частки						
Контроль	0,195±0,001	19,31±0,23	0,261±0,004	4,98±0,08	0,619±0,007	17,08±1,08
Ішемія-реперфузія (20 хв / 1 год)	0,274±0,002 $p_1 < 0,001$	32,19±0,53 $p_1 < 0,001$	0,316±0,004 $p_1 < 0,001$	6,01±0,10 $p_1 < 0,001$	0,599±0,004 $p_1 < 0,05$	20,90±1,25 $p_1 < 0,05$
Ішемія-реперфузія (12 діб)	0,243±0,003 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	18,76±0,42 $p_2 < 0,001$	0,290±0,006 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	5,33±0,16 $p_2 < 0,01$	0,768±0,007 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	27,10±0,70 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
Кора тім'яної частки						
Контроль	0,178±0,001	14,35±0,20	0,235±0,004	4,37±0,07	0,702±0,001	20,42±0,82
Ішемія-реперфузія (20 хв / 1 год)	0,181±0,001	11,45±0,16 $p_1 < 0,001$	0,207±0,005 $p_1 < 0,001$	3,86±0,09 $p_1 < 0,001$	0,668±0,025	11,98±0,86 $p_1 < 0,001$
Ішемія-реперфузія (12 діб)	0,173±0,002 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	12,60±0,18 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	0,232±0,005 $p_2 < 0,01$	4,56±0,11 $p_2 < 0,001$	0,734±0,017 $p_2 < 0,01$	15,17±0,96 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$
Кора скроневої частки						
Контроль	0,223±0,002	22,57±0,35	0,281±0,004	5,22±0,08	0,633±0,006	20,88±1,22
Ішемія-реперфузія (20 хв / 1 год)	0,239±0,002 $p_1 < 0,001$	21,55±0,32	0,275±0,004	5,23±0,09	0,638±0,007	20,22±1,19
Ішемія-реперфузія (12 діб)	0,288±0,004 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	21,76±0,58	0,327±0,007 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	6,30±0,19 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	0,767±0,006 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	29,37±0,70 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітка. – вірогідність різниці порівняно з: p_1 - контролем; p_2 - ішемією-реперфузією (20 хв / 1 год)

півкуль концентрація та сумарний уміст пулу рибонуклеїнових кислот підвищився на 12 та 18 % відповідно стосовно раннього періоду ішемії-реперфузії. У деструктивно змінених клітинах кори тім'яної частки півкуль мало місце зниження сумарного вмісту РНК на 26 % стосовно контролю і зростання вмісту РНК та її концентрації на 26 % та 10 % відповідно стосовно раннього терміну спостереження.

У пізньому постішемічному періоді (12-та доба) у нервових, гліальних, апоптичних клітинах кори скроневої частки півкуль головного мозку спостерігалось зростання концентрації нуклеїнових кислот на 29, 16, 21 % відповідно щодо контрольної групи тварин і на 21, 19 та 20 % відповідно - стосовно раннього терміну спос-

тереження. Сумарний уміст РНК у корі досліджуваної частки півкуль підвищився в гліальних та апоптично змінених клітинах на 21 % та 41 % відповідно відносно контролю і на 20 % та 45 % - стосовно раннього періоду ішемії-реперфузії. Зростання вмісту РНК свідчить про посилення транскрипційних та трансляційних процесів у досліджуваних класах клітин за умов ішемії.

Таким чином, вивчення гомеостазу нуклеїнових кислот у різні терміни ішемії-реперфузії показало залежність виявлених змін від локалізації патологічного процесу і строків його розвитку. Отримані дані можуть послужити основою для розробки патогенетично виправданих підходів до фармакологічної корекції розладів нуклеїнового гомеостазу. Основою порушень функції головного

мозку при ішемії-реперфузії є структурні зміни, зумовлені метаболічними розладами, в першу чергу - синтезу білка. Оскільки перенос інформації реалізується від нуклеїнових кислот на білок, логічно думати, що розлади нуклеїнового гомеостазу можуть виявитися однією з причин індукції патологічних процесів у мозку, пов'язаних із загальнобіологічною дією її фрагментів, на які вона розпадається під впливом ендонуклеаз.

Висновки

1. У ранньому ішемічно-реперфузійному періоді пошкодження головного мозку в корі лобової та скроневої часток півкуль зміною концентрації РНК більш суттєво реагують нейрони, а в корі тім'яної частки - гліальні клітини.

2. На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду в нейронах і гліальних клітинах кори лобової та скроневої часток концентрація РНК залишалася підвищеною стосовно контролю, а в корі тім'яної частки - знижувалася в нейронах та поверталася до контрольних значень - у гліальних клітинах.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені дослідження ранніх і відстрочених змін вмісту РНК у нервових і гліальних клітинах кори різних часток великих півкуль головного мозку щурів за умов поєднаної дії цукрового діабету та ішемії-реперфузії головного мозку.

Література. 1. Андріюк Л. В. Актуальні аспекти застосування луцетама при порушеннях нуклеїнового гомеостазу у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію / Л.В. Андріюк // Ліки України. - 2010. - №9 (145). - С. 147-152. 2. Кметь Т.І. Особливості змін сумарної щільності гліальних клітин різних часток кори великих півкуль, індукованих неповною глобальною ішемією головного мозку в самців-щурів зі стрептозотциновим цукровим діабетом / Т.І. Кметь // Сучасні тенденції розвитку медичної науки та медичної практики : міжнар. наук.-практ. конф.: тези доповідей. - Львів, 2013. - С. 119-121. 3. Пирс Э. Гистохимия. - М. - 1962. - 961 с. 4. Скворцова В. И. Ишемический инсульт / В. И. Скворцова, М. А. Евзельман. - Орел, 2006. - 404 с. 5. Скибо Г. Г. Использование различных экспериментальных моделей для изучения клеточных механизмов ишемического поражения мозга / Г. Г. Скибо // Патология. - 2004. - Т. 1, № 1. - С. 22-30. 6. Donnan G. Stroke / G. Donnan, M. Fisher, M. Macleod [et al.] // The Lancet. - 2008. - Vol. 371, №9624. - P. 1612 - 1623. 7. Hachinski V. World Stroke Day: Little strokes, big troubles /

V. Hachinski // Stroke. - 2008. - № 39. - P.2407-2408. 8. Konig J.F. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem / J.F. Konig, P.A. Klippel. - Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963. - 162 p. 9. Winisk M. Changes in nucleic acid and protein content of the human brain during growth / M. Winisk // Pediat. Res. - 1998. - №2. - P. 352-355.

СОДЕРЖАНИЕ РНК В НЕРВНЫХ И ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ КОРЫ РАЗНЫХ ДОЛЕЙ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ПРИ НЕПОЛНОЙ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Т.И. Кметь

Резюме. Исследована динамика содержания РНК в нейронах и глиальных клетках различных долей коры больших полушарий по завершении односторонней реперфузии и на 12-е сутки после 20-минутной каротидной ишемии. Установлено, что в раннем ишемически-реперфузионном периоде повреждения головного мозга в коре лобной и височной долей коры больших полушарий изменением концентрации РНК более существенно реагируют нейроны, а в коре теменной доли - глиальные клетки. На 12-е сутки ишемически-реперфузионного периода в нейронах и глиальных клетках коры лобной и височной долей концентрация РНК оставалась повышенной по отношению к контролю, а в коре теменной доли - снижалась в нейронах и возвращалась к контрольным значениям в глиальных клетках.

Ключевые слова: головной мозг, каротидная ишемия-реперфузия, нейроны, глия, РНК.

RNA CONTENT IN THE NERVOUS AND GLIAL CELLS OF VARIOUS AREAS IN THE CEREBRAL HEMISPHERES UNDER CONDITIONS OF INCOMPLETE GLOBAL ISCHEMIA-REPERFUSION OF THE BRAIN

T.I. Kmet

Abstract. The dynamics of RNA content in neurons and glial cells of various areas of the cerebral hemispheres on completion of a one-hour reperfusion and on the 12th day after 20-minute carotid ischemia was examined. The neurons were found to react more considerably to the changes of RNA concentrations during early cerebral injuries in the frontal and temporal areas of the cortex, and glial cells - in the parietal area. On the 12th day of ischemic-reperfusion period RNA concentration was increased in the neurons and glial cells of the frontal and temporal lobes of the cortex as compared with the control, and in the parietal lobe it was lower in the neurons and returned to the control indices in the glial cells.

Key words: brain, carotid ischemia-reperfusion, neurons, glia, RNA.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.87-90.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. Ткачук С.С., 2014

© Т.І. Кметь, 2014

УДК [616.124+[616.124:796.015.6]]:[616.12-008.331.1+616-008.9]-06

М.Ю. КолесникЗапорізький державний медичний
університет

СТАН ДІАСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА В СТАНІ СПОКОЮ ТА ПІСЛЯ ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ В ЧОЛОВІКІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ПОРУШЕННЯМИ МЕТАБОЛІЗМУ ГЛЮКОЗИ

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, порушення метаболізму глюкози, діастолічна функція лівого шлуночка.

Резюме. З метою вивчення впливу порушень вуглеводного обміну на стан діастолічної функції лівого шлуночка було обстежено 274 чоловіки хворих на артеріальну гіпертензію. Виявлено, що при наявності порушеної глікемії натще достовірно знижується швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапану у ранню діастолу та збільшується септальне співвідношення E/e' в спокої та після фізичного навантаження. Встановлено достовірно більша поширеність діастолічної дисфункції лівого шлуночка при прогресуванні порушень метаболізму глюкози. Визначено, що при розвитку цукрового діабету у хворих на артеріальну гіпертензію параметри діастолічної функції лівого шлуночка значно погіршуються. У 20 % хворих із поєднаною патологією спостерігається патологічне підвищення тиску наповнення лівого шлуночка після фізичного навантаження, що збільшує ризик розвитку серцевої недостатності.

Вступ

Стрімке зростання розповсюдженості цукрового діабету (ЦД) у світі потребує розробки ефективних програм профілактики цього захворювання. В останній час з'явилося поняття "переддіабет", що охоплює осіб із порушеною глікемією натще та патологічним результатом глюкозотолерантного тесту. За даними реєстру NHANES в останні десять років популяційна кількість осіб із переддіабетом зростає з 27 до 34 % з 2000 по 2010 рік [10]. Британський реєстр HSE засвідчив збільшення частки таких пацієнтів з 11 % у 2003 році до 35 % у 2011 році [7]. У цьому дослідженні було також виявлено, що артеріальна гіпертензія (АГ) є одним з ключових факторів ризику переддіабету.

Поєднання гіпертонії з порушеннями метаболізму глюкози здійснює негативний вплив на діастолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ). У попередніх роботах було вказано, що у хворих з АГ та переддіабетом реєструються більш виражені порушення параметрів діастолічної функції та збільшується ризик розвитку СН навіть за відсутності ЦД [4,6].

У багатьох хворих ознаки діастолічної дисфункції можуть не реєструватися у стані спокою. Фізичне навантаження може допомогти виявити приховані порушення діастолічної функції. За даними деяких досліджень патологічні зміни параметрів діас-

толічної функції під впливом навантаження свідчать про несприятливий прогноз [8].

Мета дослідження

Встановити вплив порушень метаболізму глюкози на показники діастолічної функції ЛШ у стані спокою та після фізичного навантаження у чоловіків з АГ.

Матеріал і методи

У відкрите когортне контрольоване дослідження залучено 274 хворих з неускладненою АГ II стадії. Критеріями включення були чоловіча стать, наявність синусового ритму, здатність виконати пробу із фізичним навантаженням, відсутність прийому антигіпертензивної терапії, письмова інформована згода на участь у дослідженні. До критеріїв виключення входили вторинні АГ, ішемічна хвороба серця, вроджені та набуті вади серця, кардіоміопатії, хронічні захворювання легень, активні інфекційні та онкологічні хвороби, фракція викиду ЛШ менше 45%, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв за формулою MDRD.

Всім учасникам виконували загальноклінічне обстеження та стандартне лабораторне дослідження згідно уніфікованого клінічного протоколу "Артеріальна гіпертензія" (наказ МОЗ № 384 від 24.05.2012). Всім хворим проводили

добовий моніторинг АТ за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Глюкозу визначали натще у плазмі венозної крові глюкозооксидазним методом. Глікований гемоглобін досліджували імунотурбидиметричним методом на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige 24i (Tokyo Boeki, Японія). Рівень імунореактивного інсуліну аналізували імуноферментним методом за допомогою приладу Digiscan-400 (ASYS Hitech GmbH, Австрія) із використанням комерційного набору (DRG Diagnostics, Німеччина). Розраховували індекс інсулінорезистентності НОМА за формулою: $\text{НОМА} = (\text{глюкоза натще, ммоль/л}) * (\text{інсулін натще, мкОд/мл}) / 22,5$.

Трансторакальну ехокардіоскопію виконували на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія). Визначали кінцево-діастолічний розмір (КДР) та лінійний розмір лівого передсердя (ЛП). Розрахунок маси міокарда ЛШ проводили за формулою Американського Товариства Ехокардіографії [3]. Індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла за допомогою номограм Дюбуа. Тип геометрії ЛШ розраховували за відносною товщиною стінок (ВТС). Фракцію викиду (ФВ) ЛШ оцінювали за методом Simpson. Тип діастолічної дисфункції ЛШ встановлювали згідно рекомендацій Європейської Асоціації Ехокардіографії [9]. Вимірювали швидкість кровотоку під час раннього наповнення ЛШ (Е) та систоли передсердь (А) та їх співвідношення (Е/А), потік у легеневих венах із розрахунком співвідношення S/D в імпульсно-хвильовому доплерівському режимі. Визначали час сповільнення потоку у фазі раннього наповнення ЛШ (DT) та час ізоволюметричного розслаблення ЛШ (IVRT). У режимі тканинного доплера досліджували ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e'). Тиск наповнення ЛШ оцінювали за співвідношенням E/e'. Нормативним значенням вважали $E/e' < 8$, патологічним - > 13 . Якщо показник E/e' був у діапазоні 9-13, то тиск наповнення ЛШ вважали підвищеним за наявності гіпертрофії ЛШ та/або збільшенні індексу об'єму ЛП більше 34 мл/м². Усі виміри робили тричі з усередненням результатів.

Після проведення ехокардіоскопії всім пацієнтам виконували субмаксимальний навантажувальний тест на тредмілі T2100 з використанням системи Cardiosoft 6.0 (General Electric, США) за стандартним протоколом Bruce. Одразу після припинення фізичного навантаження

хворих повертали у горизонтальне положення на лівий бік та оцінювали співвідношення E/e'. Реєстрацію показника здійснювали не пізніше другої хвилини відновлювального періоду. Патологічним вважали $E/e' > 13$ [2].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програми STATISTICA 6.0 (Statsoft, США) та Medcalc 11.6.0.0 (Medcalc Software, Бельгія). Аналіз нормальності розподілу показників встановлювали за критерієм Шапіро-Уїлка. Оскільки більшість ознак мали ненормальний розподіл, описову статистику надано у вигляді медіани та міжквартильного розмаху. Якісні показники представлені у вигляді абсолютних значень та відсотків. Порівняльний аналіз проводили за критерієм Краскела-Уолліса. При відхиленні нульової гіпотези використовували апостеріорний метод Данна. Порівняння якісних показників здійснювали за тестом Фішера. Кореляційний аналіз виконували за допомогою критерію Спірмена. Всі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали значущими за $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

За даними обстеження хворих було розподілено на три групи. До першої групи війшли 204 пацієнта (75%), що мали нормальний рівень глікемії. У другу групу включили 45 осіб (16%), у яких була зафіксована порушена глікемія натще (ПГН). Третю групи склали 25 пацієнтів (9%) зі встановленим ЦД 2 типу. Клінічна характеристика учасників дослідження представлена в табл.1. Пацієнти були порівняні за віком, тривалістю гіпертонії, статусом куріння, рівнем холестерину ліпопротеїдів низької щільності, ШКФ та показниками САТ і ДАТ при офісному вимірюванні. Хворі з ЦД мали достовірно вищі індекс маси тіла, обвід талії, рівень глікованого гемоглобіну та індекс НОМА порівняно з іншими пацієнтами. У них також був достовірно вищий рівень САТ за даними добового моніторингу. У хворих з АГ та ПГН були вищими рівень сечової кислоти, глюкози, глікованого гемоглобіну та значення індексу НОМА, ніж у хворих першої групи.

Ми прослідкували еволюцію змін діастолічної функції ЛШ при прогресуванні порушень вуглеводного обміну. Найбільш чутливими показниками, що достовірно відрізнялися вже у хворих з АГ та порушеною глікемією натще, виявилися швидкість руху септальної частини фіброзного кільця мітрального клапана в період ранньої діастоли та септальне співвідношення E/e' у спокої та після фізичного навантаження (табл. 2).

У хворих на АГ та ЦД до вказаних змін додавалися зниження швидкості руху латеральної

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів

	АГ ₁ (n=204)	АГ+ПГН ₂ (n=45)	АГ+ЦД ₃ (n=25)	p
Вік, роки	51 (45-57)	50 (44-56)	54 (49-61)	p=0,12
Тривалість хвороби, роки	5 (3-10)	6 (3-8)	6 (5-15)	p=0,06
Активні курці, кількість осіб (%)	84 (41) %	22 (48%)	6 (24%)	p=0,12
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,7 (26,3-31,8)	29,4 (26,5-32,6)	31,8 (31-34,9)	p ₁₋₂ =0,97 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,02
Обвід талії, см	102 (93-108)	102 (95-111)	109 (105-117)	p ₁₋₂ =1,0 p ₁₋₃ =0,0002 p ₂₋₃ =0,006
Офісний систолічний АТ, мм рт.ст.	145 (134-160)	149 (134-162)	150 (142-160)	p=0,9
Офісний діастолічний АТ, мм рт.ст.	95 (88-104)	95 (86-107)	96 (91-107)	p=0,87
Середньодобовий систолічний АТ, мм рт.ст.	139 (132-149)	139 (130-157)	149 (145-158)	p ₁₋₂ =1,0 p ₁₋₃ =0,006 p ₂₋₃ =0,04
Середньодобовий діастолічний АТ, мм рт.ст.	87 (82-93)	88 (81-100)	90 (81-100)	p=0,45
ШКФ за MDRD, мл/хв.	98 (84-111)	94 (79-105)	96 (81-103)	p=0,25
Холестерин низької щільності, ммоль/л	4,1 (3,3-4,8)	4,4 (3,6-5,1)	4,2 (3,3-4,8)	p=0,25
Сечова кислота, мкмоль/л	357 (308-412)	401 (340-446)	363 (309-439)	p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₃ =1,0 p ₂₋₃ =0,95
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	5,1 (4,8-5,6)	6,3 (6,2-6,5)	7,6 (7,3-8,6)	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,46
Інсулін, мкОд/мл	15,1 (11,2-22,1)	14,3 (10,8-25,1)	22,2 (15,5-27,1)	p ₁₋₂ =1,0 p ₁₋₃ =0,016 p ₂₋₃ =0,11
НОМА індекс, од.	3,3 (2,4-5,1)	4,1 (3-7,1)	7,8 (6,5-10,2)	p ₁₋₂ =0,02 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,005
Глікований гемоглобін, %	5 (4,5-5,6)	6,2 (5,7-6,3)	6,9 (6,7-7,5)	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0001 p ₂₋₃ =0,009

Примітка. Дані описової статистики представлені у вигляді медіани та міжквартильного розмаху

частини фіброзного кільця мітрального клапана, а також збільшення латерального співвідношення E/e' у спокої, середнього E/e' у спокої та після навантаження. Співвідношення E/A поступово знижувалося і достовірно відрізнялося у хворих з АГ та ЦД від гіпертоніків з нормальною глікемією. Спостерігалася тенденція до збільшення відносної товщини стінок ЛШ, що свідчить про схильність до формування концентричної гіпертрофії ЛШ у хворих на АГ з порушеннями метаболізму глюкози. Також фіксували тен-

денцію на межі статистичної значущості до збільшення лінійних розмірів ЛП, ІММЛШ у хворих третьої групи. Наявність діастолічної дисфункції ЛШ за критеріями Європейської Асоціації Ехокардіографії була зафіксована у 47,5 % хворих першої групи, у 60 % другої та у 76 % третьої ($\chi^2=9,88$; $p=0,043$). При цьому в когорті АГ та ЦД зростала доля осіб з діастолічною дисфункцією ЛШ II типу (рис.1).

Тиск наповнення ЛШ за співвідношенням E/e' був нормальним у стані спокою у всіх хворих.

Таблиця 2

Характеристика структурно-функціонального стану міокарда у хворих на АГ з порушеннями вуглеводного обміну

	АГ₁ (n=204)	АГ+ПГН₂ (n=45)	АГ+ЦД₃ (n=25)	p
Лінійний розмір ЛП, см	4,2 (3,9-4,6)	4,3 (4-4,6)	4,5 (4,2-4,9)	p=0,07
КДР, см	5,2 (4,9-5,5)	5,2 (4,9-5,4)	5 (4,6-5,7)	p=0,86
ІММЛШ, г/м ²	126 (105-153)	128 (106-147)	148 (123-165)	p=0,07
ВТС	0,42 (0,37-0,48)	0,42 (0,38-0,48)	0,49 (0,42-0,56)	p=0,06
ФВ, %	70 (65-75)	69 (63-74)	67 (64-72)	p=0,15
E, м/с	0,59 (0,49-0,7)	0,57 (0,49-0,68)	0,57 (0,44-0,68)	p=0,57
A, м/с	0,61 (0,54-0,68)	0,62 (0,55-0,71)	0,63 (0,59-0,78)	p=0,12
E/A	0,99 (0,75-1,16)	0,87 (0,74-1,07)	0,75 (0,67-0,99)	p ₁₋₂ =0,29 p ₁₋₃ =0,047 p ₂₋₃ =1,0
DT, мс	191 (172-228)	191 (173-227)	189 (165-212)	p=0,96
IVRT, мс	87 (75-102)	89 (78-99)	96 (76-108)	p=0,78
S/D легеневих вен	1,32 (1,15-1,52)	1,33 (1,23-1,53)	1,37 (1,35-1,55)	p=0,45
e септ., см/с	8 (6,5-9,8)	7 (5,2-8,9)	5,9 (5,3-7,6)	p ₁₋₂ =0,04 p ₁₋₃ =0,017 p ₂₋₃ =1,0
e лат., см/с	10,8 (9-12,7)	9,6 (8-12,4)	8,7 (6,4-10,4)	p ₁₋₂ =0,2 p ₁₋₃ =0,001 p ₂₋₃ =0,23
E/e' септ. спокою	7,4 (6,2-8,8)	7,8 (6,7-9,9)	8,4 (7,6-9,4)	p ₁₋₂ =0,049 p ₁₋₃ =0,08 p ₂₋₃ =1,0
E/e' лат. спокою	5,4 (4,6-6,5)	5,3 (4,9-7,1)	6,7 (5,7-7,6)	p ₁₋₂ =0,9 p ₁₋₃ =0,009 p ₂₋₃ =0,19
E/e' середній спокою	6,4 (5,6-7,6)	6,5 (5,8-8,5)	7,7 (6,5-8)	p ₁₋₂ =0,19 p ₁₋₃ =0,039 p ₂₋₃ =1,0
E/e' септ. пістнавантажувальний	7,7 (6,4-9,2)	8,4 (7,3-9,7)	9,1 (7,6-10,4)	p ₁₋₂ =0,047 p ₁₋₃ =0,11 p ₂₋₃ =1,0
E/e' лат. пістнавантажувальний	6 (5-7,2)	5,7 (5,02-7,2)	7 (6-10,9)	p=0,066
E/e' середній пістнавантажувальний	6,8 (5,8-8,1)	7,2 (6,2-8,3)	8 (6,7-10,1)	p ₁₋₂ =0,59 p ₁₋₃ =0,03 p ₂₋₃ =0,58
DT після навантаження, мс	177 (155-206)	172 (159-199)	172 (146-214)	p=0,97

Примітка. Дані описової статистики представлені у вигляді медіани та міжквартильного розмаху

Інша ситуація спостерігалася після фізичного навантаження. Доля пацієнтів, у яких показник E/e' сягав патологічних значень, прогресивно збільшувалася пропорційно важкості порушень вуглеводного обміну ($\chi^2=9,3$; $p=0,009$). Кожен п'ятий пацієнт з АГ та ЦД продемонстрував патологічне підвищення тиску наповнення ЛШ одразу після тредміл-тесту (рис.2).

При кореляційному аналізі встановлено асоціацію рівня глюкози із швидкістю руху латеральної ($r=-0,23$; $p=0,0001$) та септальної ($r=-0,18$; $p=0,0026$) частини фіброзного кільця мітрального клапану в ранню діастолу, септальним E/e' після навантаження ($r=-0,12$; $p=0,045$), співвідношенням E/A ($r=-0,20$; $p=0,0009$), ВТС ЛШ ($r=-0,15$; $p=0,01$) та лінійним розміром

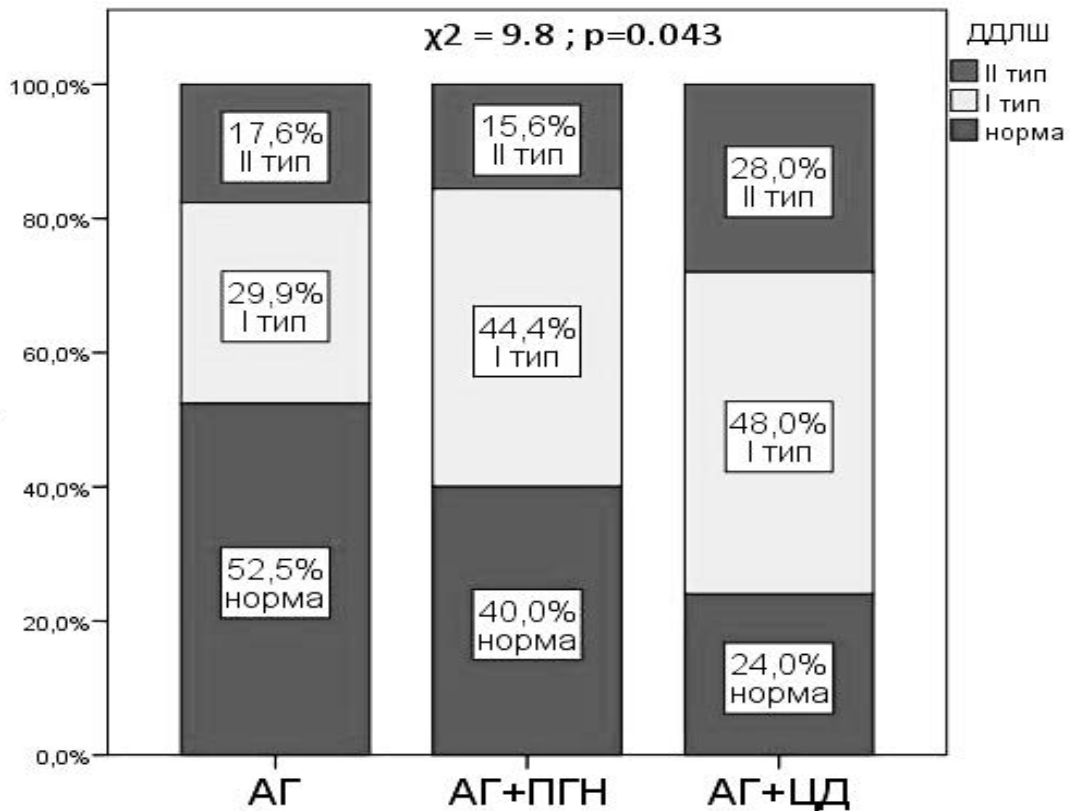


Рис. 1. Поширеність діастолічної дисфункції ЛШ у хворих на АГ та порушеннями вуглеводного обміну. АГ - артеріальна гіпертензія; АГ+ПГН - артеріальна гіпертензія з порушеною глікемією натще; АГ+ЦД - артеріальна гіпертензія з цукровим діабетом; ДДЛШ - діастолічна дисфункція лівого шлуночка.

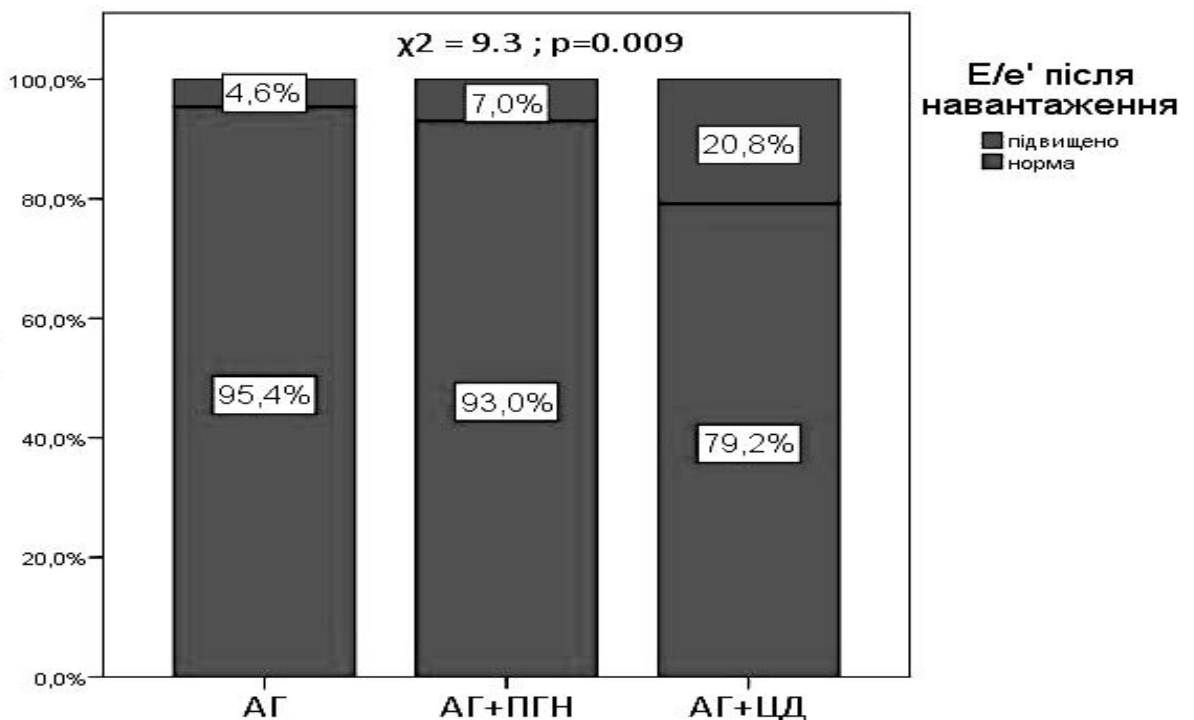


Рис.2. Поширеність патологічного підвищення співвідношення E/e' (≥ 13) після фізичного навантаження у хворих на АГ з порушеннями вуглеводного обміну. АГ - артеріальна гіпертензія; АГ+ПГН - артеріальна гіпертензія з порушеною глікемією натще; АГ+ЦД - артеріальна гіпертензія з цукровим діабетом.

ЛП ($r=0,16$; $p=0,008$).

У дослідженні С. Catena та співавт. у хворих з порушеною глікемією натще та патологічним результатом глюкозотолерантного тесту також фіксували зниження діастолічної швидкості руху міокарда за даними тканинного доплерівського дослідження [6]. Автори дійшли висновку, що порушення метаболізму глюкози можуть самотійно сприяти виникненню діастолічної серцевої недостатності навіть за відсутності діабету. Вказані результати та дані нашої роботи підкреслюють необхідність рутинного використання методики тканинного доплера для виявлення субклінічних змін структурно-функціонального стану міокарда. В іншому дослідженні аналізували вплив ізометричного фізичного навантаження на співвідношення E/A у хворих з гіпертензією та діабетом або глікемією натще. Спостерігали достовірне зниження цього показника, а у хворих з нормальними показниками вуглеводного обміну він залишався незмінним [5]. У дослідженні Strong Heart Study фіксували достовірно нижчі значення співвідношення E/A у хворих з переддіабетом навіть за відсутності АГ [1].

Важливим результатом нашого дослідження було встановлення достовірної тенденції до збільшення співвідношення E/e' після фізичного навантаження при прогресуванні порушень метаболізму глюкози. Патологічні значення цього показника мають незалежне прогностичне значення за даними попередніх дослідників та свідчать про наявність прихованої діастолічної серцевої недостатності [8].

Висновки

Таким чином, порушення вуглеводного обміну сприяють погіршенню діастолічної функції ЛПШ як у стані спокою, так і після фізичного навантаження вже на стадії переддіабету. Результати дослідження підкреслюють необхідність рутинного популяційного скринінгу на наявність переддіабету з метою ранньої корекції цього патологічного стану.

Перспективи подальших досліджень

Планується оцінити параметри деформації та ротації міокарда ЛПШ у хворих на АГ та порушеннями метаболізму глюкози.

Література. 1. Cardiovascular characteristics in subjects with increasing levels of abnormal glucose regulation: the Strong Heart Study / B. Capaldo, P. Di Bonito, M. Iaccarino [et al.] // *Diabetes Care*. - 2013. - Vol.12. - P.992-997. 2. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise / M. Burgess, C. Jenkins, J. Sharman [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2006. - Vol.47. - P.1891-900. 3. Echo-

cardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings / R. Devereux, D. Alonso, E. Lutas [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 1986. - Vol.57. - P.450-458. 4. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk / C. Held, H. Gerstein, S. Yusuf [et al.] // *Circulation*. - 2007. - Vol. 115. - P.1371-1375. 5. Left ventricular hypertrophy and preclinical impaired glucose tolerance and diabetes mellitus contribute to abnormal left ventricular diastolic function in hypertensive patients / A. Salmasi, S. Rawlins, M. Dancy [et al.] // *Blood Press Monit.* - 2005. - Vol.10(5). - P.231-238. 6. P I a s m a glucose levels and left ventricular diastolic function in nondiabetic hypertensive patients / C. Catena, G. Colussi, F. Martinis [et al.] // *Am. J. Hypertens.* - 2013. - Vol.26(11). - P.1353-1361. 7. Prevalence of prediabetes in England from 2003 to 2011: population-based, cross-sectional study / A. Mainous, R. Tanner, R. Baker [et al.] // *BMJ Open*. - 2014. - 4:e005002. doi:10.1136/bmjopen-2014-005002. 8. Prognostic implications of left ventricular filling pressure with exercise / D. Holland, S. Prasad, T. Marwick [et al.] // *Circ. Cardiovasc. Imaging*. - 2010. - Vol. 3. - P. 149-156. 9. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography / S. Nagueh, C. Appleton, T. Gillebert [et al.] // *Eur. J. Echocardiogr.* - 2009. - Vol. 10. - P. 165-193. 10. Secular changes in U.S. prediabetes prevalence defined by Hemoglobin A1c and fasting plasma glucose / K. Bullard, S. Aydah, G. Imperatore [et al.] // *Diabetes Care*. - 2013. - Vol. 36. - P. 2286-2293.

СОСТОЯНИЕ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ФУНКЦИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ПОКОЕ И ПОСЛЕ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У МУЖЧИН С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НАРУШЕНИЯМИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ

М.Ю. Колесник

Резюме. С целью изучения влияния нарушений углеводного обмена на состояние диастолической функции левого желудочка было обследовано 274 человека с артериальной гипертензией. Выявлено, что при наличии нарушенной гликемии натощак достоверно снижается скорость движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу и увеличивается септальное соотношение E/e' в покое и после физической нагрузки. Установлена достоверно большая распространенность диастолической дисфункции левого желудочка при прогрессировании нарушений метаболизма глюкозы. Выявлено, что при развитии сахарного диабета у больных с артериальной гипертензией параметры диастолической функции левого желудочка значительно ухудшаются. У 20% больных с сочетанной патологией наблюдается патологическое повышение давления наполнения левого желудочка после физической нагрузки, что увеличивает риск развития сердечной недостаточности.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, нарушения метаболизма глюкозы, диастолическая функция левого желудочка

THE STATE OF LEFT VENTRICULAR DIASTOLIC FUNCTION AT REST AND AFTER EXERCISE IN HYPERTENSIVE MALES WITH GLUCOSE METABOLISM ABNORMALITIES

M.Y. Kolesnyk

The aim of the research. To estimate the influence of glucose metabolism abnormalities on left ventricular diastolic function at rest and after exercise in hypertensive males.

Material and methods. We enrolled 274 males with untreated uncomplicated arterial hypertension. The patients were divided into three groups: 1 - with isolated hypertension; 2 - with hypertension and impaired fasting glucose; 3 - with hypertension and type 2 diabetes mellitus. All the patients performed a standard clinical and laboratory examination, ambulatory blood

pressure monitoring and transthoracic echocardiography with tissue Doppler. The grade of diastolic dysfunction was estimated according to European Association of Echocardiography guidelines. Calculation of E/e' ratio was performed at rest and immediately after termination of submaximal treadmill test. E/e' > 13 was considered to be pathological.

Results. The prevalence of diastolic dysfunction was 47,5 % in the first group, 60 % in the second group and 76 % in the third group ($\chi^2=9,88$; $p=0,043$). The patients with hypertension and impaired fasting glucose presented reduced septal early diastolic mitral annulus velocity. They had increased resting and postexercise septal E/e' ratio compared with patients with isolated hypertension. The patients with hypertension and diabetes had the lowest both septal and lateral tissue Doppler diastolic velocities compared to other groups. The resting and postexercise E/e' ratio (septal, lateral and average) were significantly higher in diabetic hypertensive males. The postexercise elevation of left ventricular filling pressure was

found in 4,6 % patients of the first group, in 6 % patients of the second group and in 20,8 % patients of the third group ($\chi^2=9,3$; $p=0,009$). The glucose level was significantly associated with septal ($r=-0,18$; $p=0,0026$) and lateral ($r=-0,23$; $p=0,0001$) early diastolic mitral annulus velocity, with postexercise septal E/e' ratio ($r=-0,12$; $p=0,045$), with E/A ratio ($r=-0,20$; $p=0,0009$), with left ventricular relative wall thickness ($r=-0,15$; $p=0,01$) and linear left atrium dimension ($r=0,16$; $p=0,008$).

Conclusions. The diastolic function abnormalities are associated with glucose metabolism disorders in patients with arterial hypertension. The deterioration of diastolic function was found in hypertensive patients with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus.

Zaporizhzhia State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №3 (49). - P.91-97.

Надійшла до редакції 10.09.2014

Рецензент – проф. Т.О. Плацук

© М.Ю. Колесник, 2014

УДК 616.248-053.2-08:616.233

О.К. Колоскова,

А.М. Повзун,

Г.О. Мислицька

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ЧИ ВІДОБРАЖАЄ ЗАПАЛЬНИЙ ПАТТЕРН КРОВІ КЛІНІЧНІ ТА ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ?

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, запальні паттерни крові, еозинофіли, інтерлейкіни-4,-5,-6,-8.

Резюме. У роботі на підставі комплексного обстеження 102 дітей шкільного віку, які страждають на бронхіальну астму, показані клінічні та окремі імунологічні відмінності, які асоціюють із еозинофільним і нееозинофільним запальними паттернами крові. Установлені розбіжності у клінічно-параклінічних показниках комплексного обстеження хворих дітей дозволяють передбачити підвищений ризик наявності тих чи інших механізмів формування гіперсприйнятливості бронхів, та за умови неефективності стандартної базисної протизапальної терапії, - вдаватися до корегуючих заходів з огляду на можливі патофізіологічні особливості різних фенотипів бронхіальної астми у дітей шкільного віку.

Вступ

Незважаючи на значний прогрес у розумінні етіопатогенезу бронхіальної астми за останні десятиріччя, впровадження в практику чітких вітчизняних і міжнародних стандартів та протоколів лікування захворювання, у 10-30% випадків визначається неефективність базисної протирецидивної терапії, що включає різні групи препаратів, які володіють протизапальним ефектом. Резистентність до стандартної протизапальної терапії пов'язують наразі з фенотипічним поліморфізмом БА [1], у розвитку якого мають велике значення як фактори зовнішнього середовища, так і генетична схильність. Різноманіття клінічних проявів БА зумовлене численними відмінностями за етіологічними чинниками, спадковістю, гендерною приналежністю, віком маніфестації хвороби, наявністю супутньої алергічної патології та ознак атопії, характером запальної відповіді дихальних шляхів (ДШ) [2,3], та їх асоційованістю з гіперсприйнятливістю бронхів [4,5] і тяжкістю перебігу захворювання [6]. Доволі скромні результати лікування хворих за допомогою антитіл до інтерлейкіну-5 (антиІЛ-5 терапія) [7] також підсилюють інтерес до пацієнтів, які страждають на бронхіальну астму без еозинофілії [8]. Вивчення особливостей перебігу, предикторів та чинників ризику формування окремих астма-фенотипів є нагальним завданням сучасної дитячої алергології, оскільки такий неформальний індивідуалізований підхід до формування тактики протизапального лікування, без сумніву, покращить його результати.

Останніми роками ряд дослідників звертають

увагу на важливість урахування так званих "запальних паттернів крові (blood inflammatory patterns)" [9], які визначають особливості перебігу астми, відповідь хворих на протизапальну терапію, при здійсненні менеджменту захворювання. Проте, слід визнати, що такі дослідження є поодинокими, а їх результати суперечливими [10,11].

Мета дослідження

Вивчити клінічно-анамнестичні особливості перебігу та дослідити сироватковий вміст інтерлейкінів-4,-5,-6,-8 за різних запальних паттернів крові у хворих на бронхіальну астму школярів для удосконалення менеджменту захворювання.

Матеріал та методи

Для досягнення мети роботи методом простої рандомізації сформована когорта зі 102 хворих на бронхіальну астму (БА) школярів, які обстежувалися в пульмо-алергологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці. На підставі результатів проведення загально-клінічного аналізу крові та обчислення абсолютного еозинофільного числа (АЕЧ), хворих розподіляли на 2 клінічні групи порівняння. До складу першої (I) увійшло 69 пацієнтів із показником АЕЧ більше 0,25 Г/л, а решта 33 дітей, у яких рівень АЕЧ виявився меншим, сформували другу (II) клінічну групу порівняння. Дана точка розподілу дозволяла, згідно даних літератури [9], виокремити так званий "еозинофільний запальний паттерн крові" (ЕЗПК) та групу порівняння із "нееозинофільним паттерном" (НЕЗПК).

Дослідження проведене у паралельних клі-

нічних групах порівняння, сформованих за принципом простої вибірки, методом "випадок-контроль", із дотриманням основних вимог до нього, з метою запобігання системної помилки.

Критерії входження до обстеження наступні:

- вік від 6 до 17 років;
- попередньо верифікована бронхіальна астма впродовж не менше 2 років;
- інформована згода пацієнтів та їх батьків (офіційних представників) на співпрацю з дослідником у рамках даного дослідження;
- здатність пацієнтів та їх батьків (офіційних представників) розуміти інформацію в анкетах визначення контролю захворювання (АСТ-тест).

До критеріїв невходження в дослідження належали:

- застосування хворим препаратів, які не передбачені протоколом лікування бронхіальної астми в дітей, що можуть впливати на результати клінічного, лабораторного або інструментального дослідження;
- наявність патології, яка може впливати на участь пацієнта в дослідженні (зокрема, злякисні, психічні, ендокринні захворювання, а також хронічна патологія печінки та нирок);
- наявність у дитини супутніх захворювань, які перебігають із бронхообструктивним синдромом;
- об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ФОВ1) менше 40% від належного;
- вказівки на вживання наркотичних, психоактивних речовин, алкоголю та тютюнопаління.

За основними клінічними показниками групи були зіставлюваними. Комплексне обстеження передбачало дослідження сироваткового вмісту загального імуноглобуліну Е (IgE) та основних протизапальних (ІЛ-4,-5) та прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та -8) інтерлейкінів. Оцінку вмісту в крові загального IgE (у МО/мл) та інтерлейкінів сироватки крові (у пг/мл) здійснювали шляхом імуноферментного аналізу з використанням наборів відповідних реагентів виробництва ТОВ НВЛ "Гранум" (м. Харків), ЗАТ "Вектор Бест, РФ" та

"Орджениум лабораторізі" для ферментозв'язаного імуносорбентного аналізу.

Отримані результати дослідження аналізувалися методом біостатистики та клінічної епідеміології, а також за допомогою пакету програм "STATISTICA 7.0" StatSoft Inc. та Excel XP для Windows з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Оцінка ризику реалізації події проводилася з урахуванням вірогідності величин відносного (ВР), атрибутивного (АР) ризиків та співвідношення шансів (СШ), а також визначення їх довірчих інтервалів (95% ДІ).

Обговорення результатів дослідження

Попри зіставлюваність створених груп за основними клінічними характеристиками, встановлено певну тенденцію до окремих розбіжностей за деякими показниками. Так, середній вік обстежених хворих І групи становив $11,3 \pm 0,39$ року, частка хлопчиків склала 58,0%, у сільській місцевості мешкали 58,0% дітей, а середня тривалість захворювання сягала $6,03 \pm 0,42$ року. У групі хворих із НЕЗПК дані клінічні ознаки становили: $12,3 \pm 0,56$ року ($P > 0,05$), 72,7% ($P > 0,05$), 42,4% ($P > 0,05$) та $7,4 \pm 0,63$ року ($P = 0,05$).

У табл. 1 наведена порівняльна характеристика перебігу БА у хворих залежно від фенотипу захворювання. Як видно з наведених даних змішана форма БА мала місце у 53,6% хворих І та у 57,6% представників ІІ клінічної групи ($P > 0,05$). Разом із тим, інтермітуючий варіант перебігу захворювання мали 6,06% хворих із НЕЗПК та лише 1,5% дітей І клінічної групи ($P < 0,05$).

Попри відсутність статистично значущих розбіжностей, слід зауважити що наведені фенотипи БА все ж мали риси відмінності [12]. Отже, у хворих із еозинофільним запальним паттерном захворювання перебігало дещо тяжче, мало дещо меншу тривалість у хворих незначно молодшого віку, серед яких переважали сільські мешканці.

Таблиця 1

Клінічна характеристика перебігу астми у дітей груп порівняння (%)

Фенотипи БА		К-сть дітей	Атопічна форма БА, %	Характер персистування БА		
				Легкий	Середньої тяжкості	тяжкий
I	ЕЗПК	69	46,4	7,3	40,6	52,2
II	НЕЗПК	33	42,4	12,1	33,3	54,6
Pφ			>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітки: Pφ - показник вірогідності відмінностей Фішера

Натомість, представниками II групи були переважно хлопчики, що частіше проживали у місті, і при незначно тривалішому стажу захворювання мали дещо легший перебіг патології. Проте, частота загострень БА не більше 1-2 рази на рік реєструвалася у 65,2% хворих I групи проти 60,8% представників групи порівняння, а 3 та більше загострень на рік мали 34,8% дітей із ЕЗПК проти 39,2% пацієнтів II клінічної групи ($P > 0,05$).

Слід відмітити, що частота супутньої алергічної патології, за винятком алергічного риніту також мала розбіжності у групах порівняння. Так, якщо частота алергічного риніту у хворих із ЕЗПК становила 43,3% проти 44,4% у II клінічній групі, а синусит мав місце лише у представників I групи (11,7%), то випадки atopічного дерматиту траплялися у 5,0% проти 14,8% хворих у II групі порівняння ($P < 0,05$). Частота зареєстрованої харчової непереносимості становила 18,9% у I клінічній групі та 12,1% у групі порівняння ($P > 0,05$), медикаментозної алергії - 10,1% та 9,1% відповідно ($P > 0,05$), непереносимості фізичних навантажень - 31,9% та 24,2% ($P > 0,05$).

Дебют БА у ранньому віці (так званий фенотип астми "раннього початку") визначався у 43,5% хворих I та у 51,5% дітей II групи ($P > 0,05$), астма пізнього початку (у віці старше 6 років) реєструвалася у 37,7% та 30,3% хворих відповідно ($P > 0,05$). Круглорічні загострення траплялися у 49,3% та 45,5% хворих груп порівняння відповідно, а от загострення у період інтенсивного цвітіння рослин (весна-літо) майже удвічі переважали у I групі (29,0% проти 15,2% у хворих із НЕЗПК, $P = 0,05$).

У цілому, специфічні тригерні стимули, які провокували загострення БА, визначено у половини представників I групи (49,3%), а у II групі вони мали місце лише у 39,4% спостережень ($P > 0,05$), натомість в останніх незначно переважала роль неспецифічних тригерів (9,1% проти 5,8%, $P > 0,05$).

Особливості антенатального і неонатального анамнезу життя дозволили припустити різноманітну предикторну роль окремих чинників щодо формування фенотипів БА, що вивчалися. Так, якщо у I груп частка недоношених становила 5,9%, зокрема 1,7% - глибоко недоношених дітей, то у II групі усі діти народжувалися доношеними. Разом із тим, у II групі маловаговими до терміну гестації народилися 6,1% пацієнтів, а у I групі - лише 1,45% хворих ($P = 0,05$).

Жодна вагітність матерів пацієнтів II групи не перебігала із загрозою переривання, проте ке-

саревий розтин проводився у 6,1% спостережень, а ускладнення в пологах траплялися в кожному третьому випадку. У групі хворих із ЕЗПК частота даних ознак сягала 7,4%, 5,8% та 38,9% спостережень (у всіх випадках $P > 0,05$). Більше половини дітей I групи народилися від I вагітності (59,4%), від II вагітності діти народилися у 30,4% спостережень, а решта 10,2% - від III та IV порядкової вагітності. У групі порівняння даний розподіл виявився таким: 45,5%, 39,4%, 15,1% (в усіх випадках $P > 0,05$).

Характер вигодовування на 1 році життя, що виступає впливовим чинником формування atopічного фенотипу, виявився наступним: на грудному вигодовуванні знаходилося 59,4% хворих I та 66,7% представників II групи, а переважно штучні замінники грудного молока отримували 11,6% та 9,1% малюків, змішаний характер вигодовування мав місце у 29,0% та 24,2% спостережень відповідно (в усіх випадках $P > 0,05$). Серед представників II групи не було нещеплених дітей, а у I групі частка таких пацієнтів становила 4,3%, причому не хворіли на гостру респіраторну патологію впродовж 1 року життя 42,4% хворих II групи проти 35,2% основної клінічної групи ($P > 0,05$). Таким чином, роль гострих респіраторних вірусних і бактеріальних інфекцій у формуванні астма-фенотипу [13] була дещо виразнішою у представників II клінічної групи.

Середній показник так званого астматичного індексу (що відображує частоту сімейного успадкування даної патології) незначно переважав у II групі порівняння: $0,08 \pm 0,02$ у.о. проти $0,06 \pm 0,01$ у.о. ($P > 0,05$) у дітей із ЕЗПК, проте в останніх частота успадкування БА за родоводом матері мала тенденцію до переважання: 17,4% проти 15,2% у II групі ($P > 0,05$), так само як частота БА у сибсів (7,7% проти 5,0% у II групі, $P > 0,05$). У хворих із НЕЗПК, натомість, частіше астма успадковувалася за родоводом батька (15,2% проти 11,6% у I групі) або за обома родоводами одночасно (10,0% проти 2,6% у I групі, $P < 0,05$).

Формуванню гіперчутливості бронхів у представників груп порівняння сприяли окремі чинники зовнішнього середовища з доведеною, згідно даних літератури, предикторною роллю щодо БА. Так, третина хворих I та II груп (30,4% та 30,3%) мешкали в умовах недостатньої житлової площі та скупченості, наявність килимів у житлових приміщеннях відзначали 21,5% та 21,2% пацієнтів відповідно, пліснявий грибок в оселях відмічали 4,4% та 6,1% дітей відповідно, а домашні тварини і птахи, а також контакт із тютюновим димом, могли виступати додатковим джерелом антигенного сенсibilізації у 20,2% ді-

тей I та у 12,1% випадків у II групі ($P > 0,05$).

Отже, на підставі проведеного клінічно-анамнестичного дослідження, можна припустити переважання атопічного механізму формування гіперсприйнятливості бронхів у дітей із ЕЗПК, що узгоджується з даними літератури [14]. Так, у цих хворих БА успадковувалася частіше за родоводом матерів, вагітність та пологи в яких частіше перебігали з ускладненнями. Чинниками схильності до формування БА виступали недоношеність, народження від перших за паритетом пологів, раннє введення у раціон штучних замінників грудного молока, частіша гостра захворюваність на 1 році життя, більша роль специ-

фічних тригерів. БА у половини представників I групи перебігала з круглорічними загостреннями, а хворі частіше відзначали бронхоконстрикцію у відповідь на фізичне навантаження та кожна п'ята дитина знаходилася в оточенні старших, які палють цигарки.

Беручи до уваги наявність у хворих на БА хронічної гіпоксії та запалення дихальних шляхів, доцільним вважали визначити та оцінити показники гемограми периферійної крові, що відображає дані патологічні зсуви в організмі в дітей груп порівняння (табл.2.).

Наведені дані дозволяють вважати, що в дітей

Таблиця 2
Показники гемограми периферійної крові хворих груп порівняння ($M \pm m$)

Показники гемограми	I група (ЕЗПК)	II група (НЕЗПК)	P
Еритроцити, Т/л	3,79±0,07	3,88±0,06	>0,05
Гемоглобін, г/л	117,2±1,0	116,9±1,8	>0,05
Кольоровий показник	0,92±0,003	0,92±0,005	>0,05
ШОЕ, мм/год	5,88±0,31	4,91±0,31	<0,05
Лейкоцити, Г/л	7,4±0,29	6,09±0,34	<0,05
- еозинофіли, %	9,39±0,54	2,03±0,21	<0,05
- паличкоядерні нейтрофіли, %	7,21±0,58	7,55±0,84	>0,05
- сегментоядерні нейтрофіли, %	39,67±1,61	47,72±2,32	<0,05
- лімфоцити, %	39,24±1,39	39,88±2,67	>0,05
- моноцити, %	3,68±0,81	2,45±0,27	>0,05

Примітки: P - показник вірогідності відмінностей Стьюдента

I клінічної групи еозинофілія периферійної крові вплинула на загальну кількість лейкоцитів, асоціювала з прискоренням ШОЕ, а у II групі, відповідно принципу формування груп, переважав нейтрофільний характер запального процесу. Цікаво, що особливості запальних паттернів крові співпадали зі змінами клітинного складу мокротиння хворих: у I групі переважав вміст еозинофілів (8,57% проти 4,21%, $P > 0,05$), а у дітей із НЕЗПК, навпаки, - вміст нейтрофілів у мокротинні (62,61% проти 57,8%, $P > 0,05$).

Отже, у хворих, які увійшли до складу I групи, мав місце системний еозинофільний запальний паттерн, який відображав участь даних гранулоцитів у місцевому запальному процесу та підвищення їх вмісту в крові.

Слід відмітити, що у хворих із ЕЗПК вміст інтерлейкіну-5 у сироватці крові майже втричі перевищував його концентрацію в пацієнтів групи порівняння. Беручи до уваги, що даний інтер-

лейкін бере участь у рекрутуванні і активації еозинофільних лейкоцитів, а застосування антитіл до нього супроводжується підвищенням ефективності контролю еозинофільного фенотипу БА [15], видавалося доцільним здійснити порівняльний аналіз концентрації окремих інтерлейкінів у дітей із різними запальними паттернами крові (табл. 3).

Разом із тим, показані вірогідні відмінності у вмісті загального IgE в сироватці крові, які підкреслювали роль реакціоного механізму у формуванні гіперчутливості бронхів у I клінічній групі. Так, даний маркер атопії у середньому сягав у I групі 693,382,16 МО/мл у I групі та 522,16±14,25 МО/мл у групі порівняння ($P < 0,05$).

Таким чином, вивчені показники атопії та вміст окремих протизапальних цитокінів (ІЛ-4,-5) дозволяли вирізнити механізми формування гіперсприйнятливості бронхів у дітей груп порівняння, сформованих залежно від запальних

Таблиця 3

Вміст інтерлейкінів-4,5,8 у сироватці крові дітей груп порівняння (M±m)

Групи хворих	Вміст інтерлейкінів, (пг/мл)		
	ІЛ-4	ІЛ-5	ІЛ-8
I – ЕЗПК	4,34±0,11	17,25±2,41	6,6±0,51
II – НЕЗПК	3,62±0,2	5,7±1,28	7,48±0,8
P	<0,05	<0,05	>0,05

Примітки: P - показник вірогідності відмінностей Стьюдента

паттернів крові. Так, еозинофільний запальний паттерн асоціював із ризиком вмісту в сироватці IgE≥600 МО/мл: СШ=2,0 (95%ДІ 1,2-3,5), ВР=1,4 (95%ДІ 1,0-2,0), АР=0,17; ризиком підвищеного вмісту ІЛ-4≥4 пг/мл сироватці: СШ=2,44 (95%ДІ 1,4-4,4), ВР=1,5 (95%ДІ 1,11-2,15), АР=0,22; ризиком зростання концентрації ІЛ-5? 5,0 пг/мл: СШ=2,0 (95%ДІ 1,13-3,5), ВР=1,4 (95%ДІ 1,0-2,0), АР=0,17. Це підкреслювало значення atopічних механізмів у формуванні даного астма-фенотипу та зумовлювало доцільність використання препаратів, які впливають на активність еозинофілопосередкованого запалення та/або антитіл до ІЛ-4,-5. Натомість неозинофільний запальний паттерн крові підвищував ризик зростання концентрації в сироватці крові прозапального ІЛ-8≥6,0 пг/мл: СШ=2,6 (95%ДІ 1,4-4,9), ВР=1,7 (95%ДІ 1,4-2,1), АР=0,24, що підтверджує необхідність пошуку альтернативних препаратів для досягнення оптимального контролю захворювання та узгоджується з думкою провідних вчених [16].

Висновки

Таким чином, простий і доступний спосіб визначення запальних паттернів крові (зокрема, еозинофільного і неозинофільного) дозволяє верифікувати наявність окремих запальних фенотипів БА, що формуються в результаті нетотожних імунологічних механізмів. Установлені розбіжності у клінічно-параклінічних показниках комплексного обстеження хворих дітей дозволяють передбачити підвищений ризик наявності тих чи інших механізмів формування гіперсприйнятливості бронхів, та, за умови неефективності стандартної базисної протизапальної терапії, - вдаватися до корегуючих заходів з огляду на можливі патофізіологічні особливості різних фенотипів бронхіальної астми у дітей шкільного віку.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні ефективності полегшувальної дезобструктивної та базисної протизапальної терапії у хворих на бронхіальну астму школярів за наявності в них різних запальних паттернів периферичної крові.

Література. 1.Лапшин В.Ф. Астма-фенотипы в детском

возрасте / В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец // Здоров'я України. - 2009. - № 4/1. - С. 12-14. 2. Pavord I.D. Inflammometry: the current state of play / I.D. Pavord, P.G. Gibson // Thorax. - 2012. - Vol. 67, N. 3. - P. 191-192. 3. Уманец Т.Р. Оцінка запальних змін дихальних шляхів у дітей із бронхіальною астмою / Т.Р. Уманец // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2010. - № 5. - С. 32-35. 4. Brannan J.D. Bronchial hyperresponsiveness in the assessment of asthma control. Airway hyperresponsiveness in asthma: its. Measurement and clinical significance // J.D. Brannan // Chest. - 2010. - Vol. 138 (2) (Suppl.). - P. 11-17. 5. Busse W.W. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation. Airway hyperresponsiveness in asthma: its. Measurement and clinical significance / W.W. Busse // Chest. - 2010. - Vol. 138 (2) (Suppl.). - P. 4-10. 6. Sputum neutrophil counts are associated with more severe phenotypes using cluster analysis / W.C. Moore, A.T. Hastie, X. Li [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2014. - Vol. 133. - Is. 6. - P. 1557-1563. 7. Alam R. The eosinophil - quo vadis? / R. Alam, W.W. Busse // J. Allergy Clin. Immunol. - 2004. - Vol. 113. - P. 38-42. 8. The molecular phenotype of severe asthma in children / A.M. Fitzpatrick, M. Higgins, F. Holguin [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. - 2010. - Vol. 125. - P. 851-857. 9. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns // R. Nadif, V. Siroux, M.-P. Orszyszczyn [et al.] // Thorax. - 2009. - Vol. 64. - P. 374-380. 10. Platelet activation, P-selectin, and eosinophil ?1-integrin activation in asthma / M.W. Johansson, S.-T. Han, K.A. Gunderson [et al.] // Am J. Crit. Care Med. - 2012. - Vol. 185, is. 5. - P. 498-507. 11. Kostikas K. Airway and systemic eosinophilia in asthma: does site matter? / K. Kostikas, E. Zervas, M. Gaga // Eur. Respir. J. - 2014. - Vol. 44. - P. 14-16. 12. Raedler D. Immune mechanisms and development of childhood asthma / D. Raedler, B. Schaub // The Lancet Respir. Med. - 2014. - Vol. 2, Is. 8. - P. 647-656. 13. Fuchs O. Prenatal and childhood infections: implications for the development and treatment of childhood asthma / O. Fuchs, E. von Mutius // The Lancet Respir. Med. - 2013. - Vol. 1, Is. 9. - P. 743-754. 14. An immunoepidemiological approach to asthma: identification of in-vitro T cell response patterns associated with different wheezing phenotypes in children / T. Heaton, J. Rowe, S. Turner [et al.] // The Lancet. - 2005. - Vol. 365, Is. 9454. - P. 142-149. 15. Mepolizumab and Exacerbations of Refractory Eosinophilic Asthma / P. Haldar, C.E. Brightling, B. Hargadon [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2009. - Vol. 360. - P. 973-984. 16. Haldar P. Noneosinophilic asthma: A distinct clinical and pathologic phenotype / P. Haldar, I.D. Pavord // Journal of Allergy and Clinical Immunology. - 2007. - Vol. 119, Is. 5. - P. 1043-1052.

ОТРАЖАЕТ ЛИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПАТТЕРН КРОВИ КЛИНИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ?

О.К. Колоскова, А.М. Ползун, Г.А. Мыслицкая

Резюме. В работе на основании комплексного обследования 102 детей школьного возраста, страдающих бронхиальной астмой, показаны клинические и отдельные иммунологические различия, которые ассоциируют с эозинофильным и неозинофільным воспалительными паттернами крови. Установленные различия в клинико-параклінічних показателях комплексного обследования больных детей позволяют предположить повышенный риск наличия тех или иных механизмов формирования повы-

шенной чувствительности бронхов, и, при условии неэффективности стандартной базисной противовоспалительной терапии, - прибегать к корректирующим мероприятиям учитывая возможные патофизиологические особенности различных фенотипов бронхиальной астмы у детей школьного возраста.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, воспалительные паттерны крови, эозинофилы, интерлейкины-4, -5, -6, -8.

**WHETHER BLOOD INFLAMMATORY PATTERN
REFLECTS CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL
PECULIARITIES OF BRONCHIAL ASTHMA COURSE
IN CHILDREN**

O.K. Koloskova, A.M. Povzun, G.O. Myslytska

Introduction. In spite of a significant progress owing to introduction of definite home and international standards and protocols of treating bronchial asthma in children into practice, ineffectiveness of basic anti recurrent therapy is defined in 10-30% of cases. Resistance to standard anti inflammatory therapy is partly connected with phenotype polymorphism of disease.

Aim of the research. To study clinico-anamnestic specific characteristics of the clinical course and investigate serum content of interleukins -4,-5,-6,-8 at various inflammatory patterns in children suffering from asthma in order to improve management of disease.

Materials and methods. Cohort of 102 schoolchildren suffering from bronchial asthma divided into 2 groups of comparison was examined in complex: I group -69 patients with index of absolute eosinophil number more than 0,25 g/l, II group

-33 children with lesser quantity of eosinophils in blood. Comprehensive observation envisaged investigation of eosinophils' content in sputum concentration of general IGE, interleukins -4,-5,-6,-8 in the blood serum.

Results and their discussion. In the patients included to group I there was systemic eosinophil inflammatory pattern (increased content of eosinophils in sputum three times as much IL-5 concentration and so forth) against a background of clinical signs of asthma formation of atopic phenotype (inherited from the mother's family tree complicated of antenatal and intranatal life history, birth owing to the first on party labor early introduction of artificial substitutes of the breast milk into ration, more frequent acute disease incidence during the first year of life, greater role of specific triggers as well as all-the-year-round exacerbations in half of children). Risk of an increased content in serum of general IgE > 600 Mo/ml (CC=2,0,95% TI 1,2-3,5) and IL-4,4,0pg/ml (CC=2,0,95% TI 1,3-3,5) probably increased according to eosinophil blood inflammatory pattern.

Conclusions. Determination of blood inflammatory patterns (specifically, eosinophilic and noneosinophilic) permits to verify separate BA inflammatory phenotypes, envisage an increased risk of the presence of those or others mechanisms of the formation of bronchi hypersensitivity and provided ineffectiveness of standard basic antiinflammatory therapy, - to resort to correct measures considering possible pathophysiological peculiarities of different phenotypes of bronchial asthma in school age children.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.98-103.

Надійшла до редакції 20.09.2014

Рецензент – доц. Г.Д.Коваль

© O.K.Колоскова, А.М. Повзун, Г.О. Мислицька, 2014

УДК 616.314-071-079-053.2:616.379-008.64

Н.Б. Кузняк,

О.І. Годованець,

А.В. Мороз

СТАН МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ
ПОРОЖНИНИ РОТА У ДІТЕЙ, ХВОРИХ
НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: діти, цукровий діабет I типу, стоматологічний статус, місцевий імунітет, цитокіни.

Резюме. Проведено стоматологічне обстеження 60 дітей віком 12-15 років, хворих на цукровий діабет I типу, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні та 30 соматично здорових дітей на базі кафедри хірургічної та дитячої стоматології при ЗОШ 22. Встановлено зміни місцевого імунітету порожнини рота дітей, хворих на цукровий діабет I типу, що розвиваються на фоні метаболічних порушень при цукровому діабеті.

Вступ

Серед ендокринних захворювань небезпечним є цукровий діабет (ЦД), який посідає третє місце в світі серед причин високої інвалідизації та смертності хворих після серцево-судинних та онкологічних захворювань. Цукровий діабет є найпоширенішою ендокринною патологією, яка має особливо тяжкий перебіг у дітей [5]. За минулий рік в Україні зареєстровано понад 1 млн 330 тис. хворих на цукровий діабет, із них 5-10% хворих на інсулінозалежний цукровий діабет, у тому числі діти - близько 8 тисяч.

Згідно даних різних авторів, частота ушкоджень слизової оболонки порожнини рота (СОПР) при ендокринних порушеннях коливається від 2 до 80% [2,4]. Головним фактором розвитку і прогресування змін СОПР є хронічна гіперглікемія, що, у свою чергу, запускає цілий спектр патофізіологічних механізмів появи діабетичних змін СОПР [1, 2].

Глюкозо-опосередковане ушкодження ендотеліальних клітин судин слизової оболонки активізує різноманітні реакції збільшення секреції цитокінів, ростових факторів і білків екстрацелюлярного матриксу. Дані патофізіологічні зміни спричинюють загибель перицитів, гіперфільтрацію плазми із судинного русла, крововиливи та гіпоксію [7].

У генералізації патологічного процесу в тканинах пародонту бере участь медіатор запалення інтерлейкін-1 (IL-1), який сприяє прикріпленню поліморфно-ядерних гранулоцитів і моноцитів, а також мобілізації цих клітин у вогнище запалення. Також IL-1 стимулює кісткову резорбцію, затримує утворення колагену і кісткової тканини [3].

Дерегуляція цитокінів і імуноглобулінів (Ig) у тканинах пародонта призводить до деструктивних змін. Збільшена кількість IL-1 і TNF-
© Н.Б. Кузняк, О.І. Годованець, А.В. Мороз, 2014

активують остеокласти, IL-1 підвищує синтез колагеназ, IL-6 сприяє диференціації В-клітин на плазматичні клітини з виробленням IgG, який забезпечує фіксацію комплекта і виділення хемотактичних коефіцієнтів [4].

Мета дослідження

Вивчити особливості імунного захисту ротової порожнини у дітей із цукровим діабетом I типу з урахуванням наявних метаболічних порушень.

Матеріал і методи

Для вирішення поставленої мети було обстежено 25 дітей з хронічним катаральним гінгівітом (ХКГ) легкого ступеня тяжкості, 20 - з ХКГ середнього ступеня тяжкості та 15 - з ХКГ важкого ступеню тяжкості із супутньою патологією цукровий діабет I типу віком від 12 до 15 років. Контрольну групу склали соматично здорові діти з подібними стоматологічними захворюваннями віком 12-15 років (відповідно 30 дітей).

Оцінку місцевого імунітету ротової порожнини здійснювали шляхом визначення вмісту SIgA, IgA, IgG (Manchini, 1965) і рівня лізоциму (Кожемякин Л.А., 1987) у ротовій рідині. Змішану слину збирали вранці після дворазового полоскання дистильованою водою шляхом спльовування в пробірки. Зразки ротової рідини центрифугували при 3000 об./хв упродовж 15 хв і використовували надосадову рідину. Проби зберігали в замороженому вигляді при -20 °С. Для розрахунку отриманої концентрації цитокінів будували калібрувальну криву на підставі оптичної щільності стандартів.

Отримані результати обробляли статистично з використанням t-критерію Стьюдента.

Обговорення отриманих результатів

Результати проведених імунологічних досліджень показали, що у дітей з ХКГ у ротовій рідині спостерігається достовірне збільшення вмісту лізоциму в середньому в 1,3 раза. Найвищий рівень лізоциму в ротовій рідині відзначається при легкому ступені ХКГ. При середньому і важкому ступені ХКГ відзначається достовірне зниження рівня лізоциму в ротовій рідині ($p < 0,001$).

Встановлено також, що у хворих ХКГ у ротовій рідині відмічається достовірне збільшення вмісту SIgA - у середньому в 1,3 раза ($p < 0,001$) у порівнянні з соматично здоровими дітьми, що можна пояснити захисно-компенсаторним механізмом специфічної імунної відповіді.

Також спостерігається достовірне збільшення вмісту IgA ($p < 0,05$) і тенденція до підвищення рівня IgG. Усе це свідчить про наростання напруженості місцевого імунітету ротової порожнини в дітей із ЦД I типу (таб.1)

Таблиця 1

Показники місцевого імунітету порожнини рота в дітей із ЦД I типу в ротовій рідині (M±m)

Досліджувані показники		Інтактний пародонт	ХКГ		
			ступінь тяжкості		
			легкий	середній	тяжкий
PP	лізоцим (мкг/мл)	491,0±6,4	** 633,2± 4,6**	** 589,7± 2,2**	** 565,7± 5,8**
	SIg A (г/л)	0,310±0,012	** 0,271± 0,032	* 0,373± 0,015*	0,397± 0,016*
	Ig A (г/л)	0,234±0,004	0,238± 0,002	0,239± 0,003	0,246± 0,005*
	Ig G (г/л)	0,485± 0,003	** 0,489± 0,002	** 0,491± 0,004	* 0,509± 0,004

Примітка: * - рівень значимості розходжень $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$.

При дослідженні вмісту цитокінів у слині (таб. 2) було встановлено, що в пацієнтів із ЦД їх концентрація була високою, проте ступінь змін для різних медіаторів істотно варіював. Вміст ФНП-а - провідного прозапального імуноцитокіна гострої фази, зростав у 6-10 разів, що приблизно

однаково у хворих із легким і важким ступенем тяжкості ХКГ, і істотно вище - при середньому ступені ушкодження. Кількість ІЛ-1b та ІЛ-4 у хворих дітей із ЦД I типу при ХКГ була збільшена відповідно у 2-2,5 і 0,5-3 рази і при різних ступенях тяжкості вірогідно не відрізнялася.

Таблиця 2

Вміст деяких цитокінів у ротовій рідині дітей із ЦД I типу при ХКГ

Вміст	ХКГ			
	ступінь тяжкості			
	Легкий	Середній	Важкий	Норма
ФНП-а (пкг /мл)	978,8033 ± 16,76 *	12409,6717± 24,86 *	746,6649 ± 33,34 *, * 2-3	126,3365 ± 76,224
ІЛ -1b (пкг /мл)	188,0353 ± 24,67 *	229,7725 ± 10,888 *	242,7783 ± 4,85 *	98, 6442 ± 10,226
ІЛ-4 (пкг /мл)	18,7057 ± 1,679	28,8973 ± 2,224 *	31,3464 ± 6,778 *	13,7742 ± 2,225

Примітка: * - рівень значимості розходжень $p < 0,05$.

Висновки

Встановлено, що в дітей із ХКГ, які хворіють на ЦД I типу відзначаються зміни в системі гуморального імунітету ротової порожнини в залежності від ступеня тяжкості захворювання. Легкий ступінь ХКГ характеризується підвище-

нням рівня лізоциму в ротовій рідині, при цьому не змінюється рівень SIgA. При середньому і важкому ступенях ХКГ відмічається зниження рівня лізоциму на фоні посиленої секреції SIgA у ротовій рідині, що підкреслює роль гуморального специфічного імунітету в патогенезі гінгівіту.

Спостерігаються істотні зміни стану імунних механізмів захисту ротової порожнини. Вони варіюють залежно від ступеня пошкодження тканин пародонта і відображають процеси місцевого запалення та активації імунних механізмів захисту: зростання вмісту прозапальних цитокінів, перш за все - ФНП-а та ІЛ-1b; а також проти-запальних цитокінів з профілем підтримки гуморальної (ІЛ -4) імунної відповіді.

Таким чином, у дітей, хворих на цукровий діабет I типу, спостерігаються значні зміни в окремих ланках імунної системи, що призводять до виникнення гінгівіту.

Перспективи подальших досліджень

Одержані результати свідчать про необхідність обов'язкової стоматологічної допомоги дітям, хворим на цукровий діабет, з перспективою розробки адаптованих профілактичних програм для них.

Література. 1. Карачевська К.О. Клінічні особливості тканин пародонта у дітей, хворих на інсулінозалежний цукровий діабет / К.О. Карачевська, Л.В. Ніфонтова // Архів клінічної медицини. - 2004. - № 1 (4). - С. 26-28. 2. Колесова Н.А. Метаболічні та структурні особливості змін тканин ясен у дітей, що страждають на цукровий діабет / Н.А. Колесова, Л.О. Хоменко, К.О. Карачевська // Вісник стоматології. - 2004. - № 4 (45). - С. 67-71. 3. Машенко И. С. Цитокиновый статус больных генерализованным пародонтитом и его связь с состоянием процессов метаболизма костной ткани / И. С. Машенко, А. А. Гударьян // Укр. стоматолог. альманах. - 2005. - № 2. - С. 5-8. 4. Мельничук Г.М. Цитокиновый профиль слюны у больных генерализованным пародонтитом / Г.М. Мельничук // Современная стоматология. - 2005. - № 3. - С. 71-73. 5. Ніколішин А.К. Стоматологічний статус у хворих на цукровий діабет // А.К. Ніколішин, О.П. Ступак / Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. - 2007. - Т. 7, вип. 3 (19). - С. 47-50. 6. Проведення стоматологічного епідеміологічного

обстеження населення України : метод. рек. / Хоменко Л. О., Деніга О. В., Біденко Н. В. [та ін.]. - К., 2006. - 40 с. 7. Delaleu N. Interleukin-1 β and interleukin-18: regulation and activity in local inflammation / N. Delaleu, M. Bickel // Periodontology 2000. - 2004. - V. 35. - P. 42-52.

СОСТОЯНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА

Н.Б.Кузник, О.И.Годованец, А.В.Мороз

Резюме. Проведено стоматологическое обследование 60 детей возрастом 12-15 лет, больных сахарным диабетом I типа, находившихся на стационарном лечении в эндокринологическом отделении Областной детской клинической больницы (г. Черновцы) и 30 соматически здоровых детей на базе кафедры хирургической и детской стоматологии при СОШ № 22. Установлено изменения местного иммунитета полости рта у детей больных сахарным диабетом, которые развиваются на фоне метаболических нарушений при сахарном диабете.

Ключевые слова: дети, сахарный диабет I типа, стоматологический статус, цитокины.

CONDITION OF LOCAL IMMUNITY OF ORAL CAVITY IN CHILDREN WITH DIABETES TYPE I

N.B.Kuzniak, O.I.Hodovanets, A.V.Moroz

Abstract. Stomatological examination of 60 children aged 12-15 years with diabetes type I, undergoing inpatient treatment at the endocrinological departments of Regional Children's Clinical Hospital, and 30 absolutely healthy children of the same age on the base of surgical and children dentistry department at school №22, has been carried out. Various changes of local immunity has been established in children with diabetes type I that developed against background of metabolic disorders in diabetes.

Keywords: children, diabetes type I, dental status, local immunity, cytokines.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.104-106.

Надійшла до редакції 01.09.2014

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

© Н.Б. Кузник, О.И. Годованец, А.В. Мороз, 2014

УДК 616.72-002.77-06:616.61-02]-008.9:577.115

В.Т. КулачекБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ПОКАЗНИКІВ
ОКИСНЮВАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У
ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ З
УРАЖЕННЯМ НИРОК****Ключові слова:** ревматоїдний
артрит, хронічна хвороба нирок,
антиоксидантний захист,
вільнорадикальне окиснення.**Резюме.** У статті представлені результати вивчення показників про- та протиоксидантної систем у 113 хворих на ревматоїдний артрит з ураженням нирок. Розглянуті зміни показників оксидантно-прооксидантного стану на різних етапах еволюції хронічної хвороби нирок. У хворих на ревматоїдний артрит із залученням у патологічний процес нирок виявлено істотне зниження активності антиоксидантної системи та зростання вмісту продуктів пероксидації в крові та сечі.**Вступ**

Останнім часом значної уваги набув вплив активних форм кисню та антиоксидантної системи в патологічних процесах, зокрема як і при ревматоїдному артриті (РА), так і при патологіях нирок [2;6]. Теоретичним обґрунтуванням участі вільних радикалів у розвитку РА є здатність пошкоджувати білки, ліпіди, ДНК, тим самим роблячи їх аутоантигенами та спричинюючи продукцію аутоантитіл [7].

Порушення балансу та взаємодії прооксидантної та антиоксидантної систем призводить до розвитку окиснювального стресу, що спричинює посилене вироблення активних форм кисню, які називаються прооксидантами [6]. Пошкоджувальна дія радикалів направлена на так звані мішені: пошкодження ДНК, пероксидне окиснення ліпідів цитоплазматичних та внутрішніх мембран клітин нирки, окиснювальне пошкодження білків, які утворюють скупчення чи пептидні ланцюги тощо. На даний час патогенетична роль активних форм кисню визначена в патогенезі багатьох захворювань, зокрема і ниркової патології за наявності РА [1;8].

Вільні радикали є токсичними як для ниркових клубочків, а саме для гломерулярної базальної мембрани, так і для інтерстиціальної тканини. Зниження та виснаження антиоксидантної системи (АОС), яка відповідає за інактивацію продуктів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та накопичення продуктів ПОЛ при патології нирок, особливо у хворих на РА, є небезпечними і провокуючими факторами в прогресуванні захворювання [2;3].

Мета дослідження

Дослідити оксидантно-прооксидантний стан на різних етапах еволюції хронічної хвороби нирок (ХХН) у хворих на РА з ураженням нирок.

Матеріал та методи

Було обстежено 113 хворих на РА II-III ступеня активності, що знаходилися на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні ОКУ "Чернівецька обласна клінічна лікарня" та проаналізовано медичні карти стаціонарних хворих.

Середній вік хворих $46,92 \pm 7,13$ роки. Гендерний розподіл: чоловіки склали 28,3% (n=32), жінки - 71,7% (n=89). Тривалість РА у досліджуваних хворих до початку дослідження становила від 7 до 15 років.

Всіх хворих на РА було обстежено на присутність ХХН та за показником функціонального стану нирок- швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), визначено стадії ХХН.

За наявності ХХН було сформовано наступні групи: I група-хворі на РА без наявності ХХН (20 осіб), II група - хворі на РА з наявністю ХХН I ст.(34 пацієнтів), III група - хворі на РА з наявністю ХХН II ст. (31 хворий), IV група- хворі на РА з наявністю ХХН III ст. (28 осіб). Групу порівняння склали 20 практично здорових осіб відповідного віку та гендерного співвідношення.

Визначали показники ПОЛ (малоновий діальдегід (МДА)) та АОС (активність глутатіону відновленого (ГЛ-SH) та глутатіону-s-трансферази та глутатіон-пероксидази (ГЛ-ST та ГЛ-Px)) у крові хворих. Концентрацію кінцевих продуктів вільнорадикального окиснення - МДА - визначали в плазмі крові та еритроцитах за методикою М.С. Гончаренко, О.М. Латинової [4]. Вміст в крові ГЛ-SH визначали титраційним методом за О.В. Травіної у модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової. Активність ГЛ-Px та ГЛ-ST визначали за методом І.Ф. Мещишена на грам гемоглобіну[4;5].

Методи статистичної обробки виконані на персональному комп'ютері, використовуючи програму для проведення медико-біологічних дос-

ліджень "BioStat".. Всі одержані цифрові показники оброблялися методом варіаційної статистики, основною метою яких є оцінка найбільш імовірного значення необхідної величини, виявлення похибки обчислення і можливості її появи. Достовірність різниці між показниками, які досліджувалися, визначалася за допомогою критерія Стюдента. Мінімальний поріг достовірності відповідав $p < 0,05$. Взаємозв'язки між результатами досліджень було отримано шляхом проведення кореляційного аналізу.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень GCP (1996 р.) Ковенції 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 (1964-2013 рр.), наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009р. та № 616 від 03.08.2012р., в яких людина виступає їх об'єктом.

Обговорення результатів дослідження

Результати досліджень систем ПОЛ та АОС у хворих на РА показали розбалансування функціонування систем продукування та детоксикації продуктів ПОЛ, виявлено порушення співвідношення між системами АОЗ та ПОЛ. Виявлено вірогідне зниження активності АОЗ та відповідну активацію ПОЛ у всіх пацієнтів на дану патологію. Дослідження показали, що дані зміни залежать від наявності та стадії ХХН.

На рис. 1 показано вірогідне зменшення у порівнянні зі здоровими особами ($1,24 \pm 0,02$ ммоль/л) вмісту ГЛ-SH у всіх групах хворих ($p < 0,05$). У хворих II групи відмічається достовірне зниження показників ГЛ-SH ($1,02 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p < 0,05$) порівняно з даними I групи, що пояснюється наявністю ниркової патології з розвитком ХХН. Найбільші зміни даного показника проявлялись у хворих IV групи ($0,83 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p < 0,001$), що було вірогідним порівняно з від-

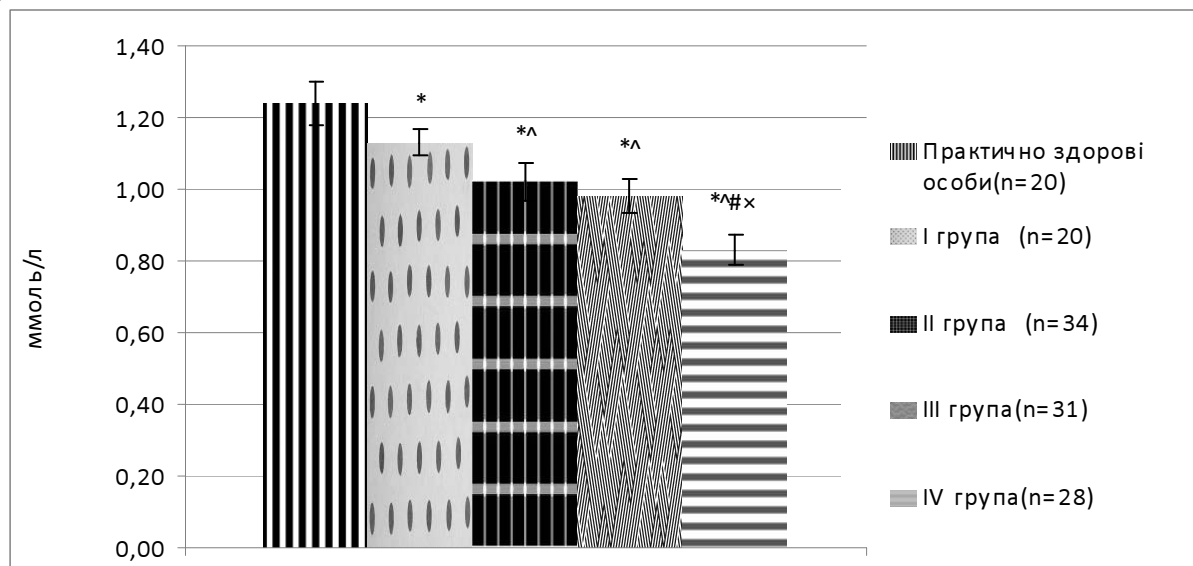


Рис. 1. Характеристика вмісту ГЛ-SH крові у хворих на РА з ураженням нирок

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб; ^ - $p < 0,05$ при порівнянні з I групою хворих; # - $p < 0,05$ при порівнянні з II групою хворих; x - $p < 0,05$ при порівнянні з III групою хворих

повідними даними I ($1,13 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p < 0,05$), II ($1,02 \pm 0,01$ ммоль/л) ($p < 0,05$) та III груп ($0,98 \pm 0,02$ ммоль/л) ($p < 0,05$) (рис.2). Необхідно відмітити, що різниця між показниками ГЛ-SH у хворих II групи ($1,02 \pm 0,01$ ммоль/л) та III групи ($0,98 \pm 0,02$ ммоль/л) була незначною ($p > 0,05$).

Аналізуючи показники активності ГЛ-Px, виявлено її зниження у всіх хворих на РА. Так, у хворих на РА I групи спостерігається вірогідне зниження активності ГЛ-Px ($113,31 \pm 2,33$ нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) порівняно із практично здоровими особами ($159,63 \pm 4,66$ нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) ($p < 0,05$). У хворих ГЛ-Px II групи ($97,11 \pm 4,11$ нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) та III групи ($73,21 \pm 2,41$ нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) вірогідно зменшується як по відношенню до

групи здорових осіб ($p < 0,05$) так і у порівнянні між II та III групами ($p < 0,05$) за рахунок значного зниження активності ГЛ-Px III групи. Найнижчі показники активності ГЛ-Px ($65,19 \pm 1,02$ нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) виявлено у хворих IV групи порівняно зі здоровими особами ($p < 0,001$) та хворими I ($p < 0,05$), II ($p < 0,05$) та III групи ($p < 0,05$) (рис.2).

При аналізі активності ГЛ-ST крові хворих на РА виявлено дещо відмінні результати, ніж при аналізі активності ГЛ-Px (рис.3).

У хворих I групи значного зниження активності ГЛ-ST не спостерігалось ($116,31 \pm 2,43$ нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв) ($p > 0,05$). Проте, у хворих II групи виявлено більш виражені зміни ($108,02 \pm 1,02$ нмоль ГЛ-SH на 1 г Hb за 1 хв)

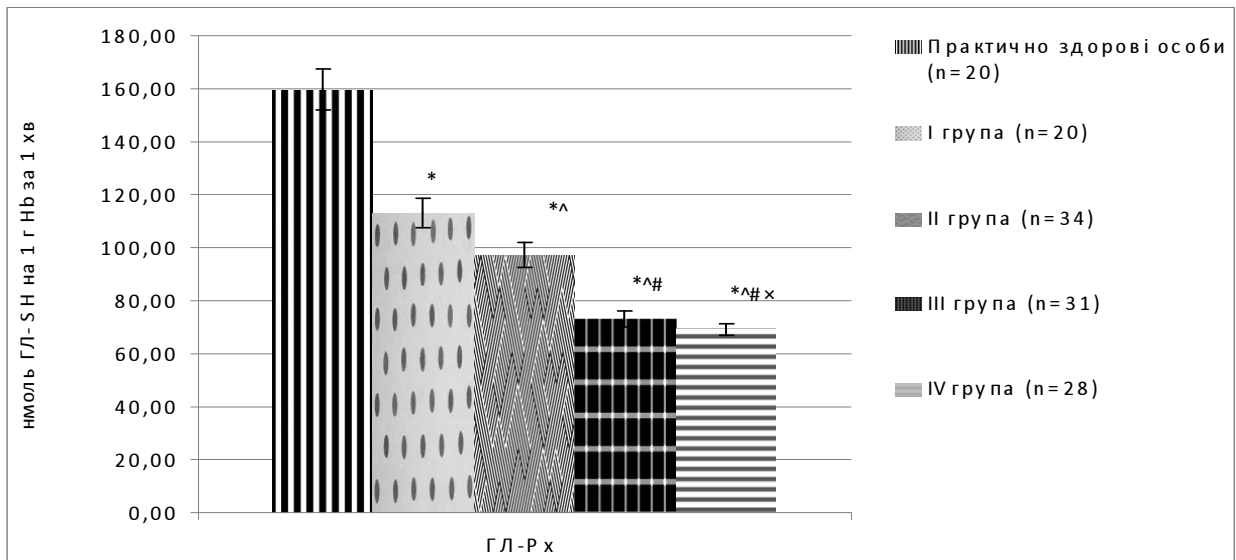


Рис. 2. Характеристика активності ГЛ-Рх крові у хворих на РА з наявністю ниркової патології

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб; ^ - $p < 0,05$ при порівнянні з I групою хворих; # - $p < 0,05$ при порівнянні з II групою хворих; x - $p < 0,05$ при порівнянні з III групою хворих

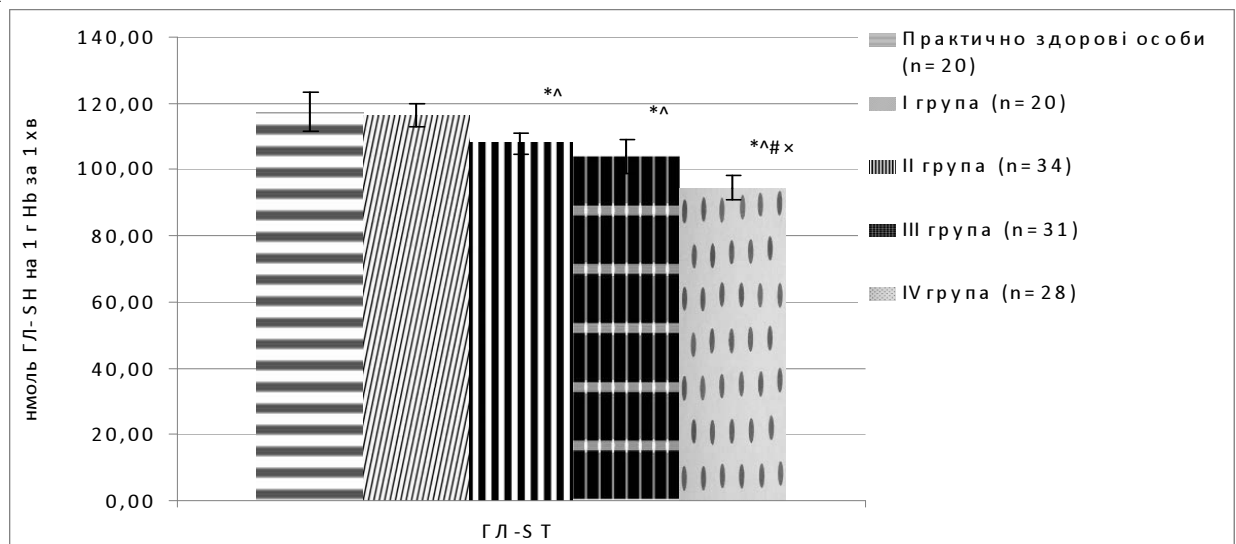


Рис.3. Характеристика активності ГЛ- ST у крові у хворих на РА з наявністю ниркової патології

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб; ^ - $p < 0,05$ при порівнянні з I групою хворих; # - $p < 0,05$ при порівнянні з II групою хворих; x - $p < 0,05$ при порівнянні з III групою хворих

порівняно із показниками практично здорових осіб ($117,43 \pm 3,22$ нмоль ГЛ- SH на 1 г Hb за 1 хв) ($p < 0,05$). Різниця в показниках активності II ($108,02 \pm 2,32$ нмоль ГЛ- SH на 1 г Hb за 1 хв) та III груп ($104,01 \pm 3,20$ нмоль ГЛ- SH на 1 г Hb за 1 хв) була недостовірною ($p > 0,05$). Проте при аналізі активності ГЛ-ST IV групи відмічено вірогідне її зменшення і по відношенню до групи практично здорових осіб ($p < 0,05$), і по відношенню до показників I ($p < 0,05$) та II досліджуваних груп ($p < 0,05$) і становила $94,52 \pm 1,72$ нмоль ГЛ- SH на 1 г Hb за 1 хв. Отже, з порушенням ШКФ та прогресуванням ХХН активність ГЛ-ST виснажується та характеризується негативними показниками.

Для оцінки процесів ПОЛ було обрано аналіз вмісту продукту ліпопероксидації мембранних структур - МДА, який визначали у крові та сечі.

МДА відображаючи активність процесів ПОЛ слугує маркером ступеня ендogenous інтоксикації (рис.4).

У крові хворих на РА без ураження нирок (I досліджувана група) не відмічалось підвищення вмісту МДА порівняно з групою практично здорових осіб ($17,03 \pm 3,21$ мкмоль/л) ($p > 0,05$) і становило $19,98 \pm 2,12$ мкмоль/л. У хворих II групи та III групи вміст МДА складав $28,55 \pm 2,02$ мкмоль/л та $34,33 \pm 2,12$ мкмоль/л відповідно, що було вірогідно більшим, ніж у групі практично здорових осіб ($p < 0,05$) та хворих I групи ($p < 0,05$). Між II та III групами достовірної різниці показників не виявлено ($p > 0,05$). Високий вміст МДА крові виявлено у хворих IV групи - $43,89 \pm 2,22$ мкмоль/л, що вірогідно вищий порівняно з відповідними даними I ($p < 0,05$), II ($p < 0,05$), III ($p < 0,05$) груп дослідження.

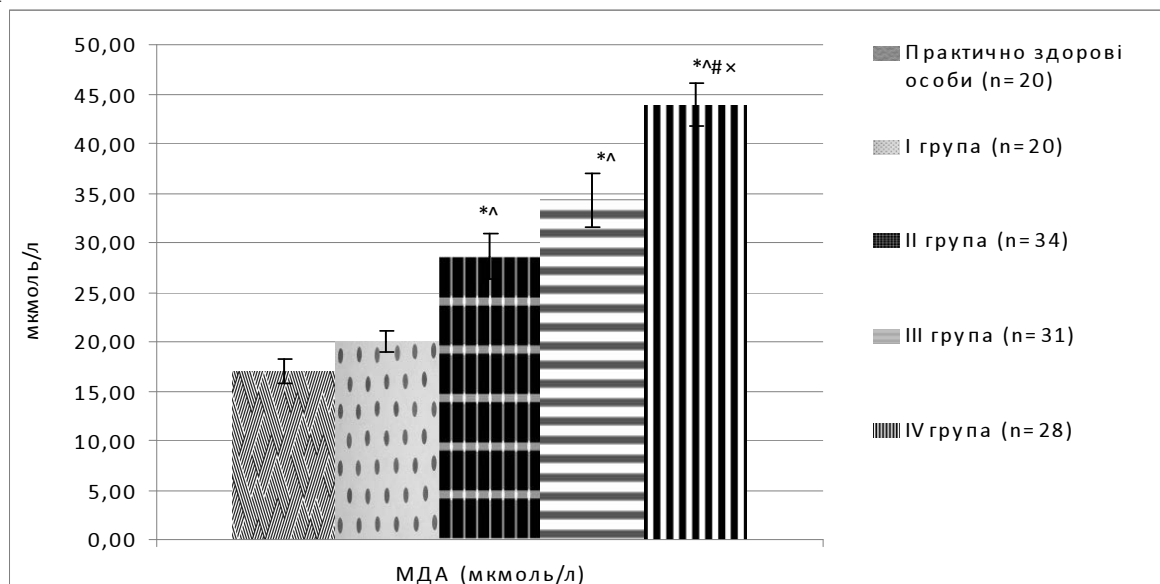


Рис.4. Показники МДА крові у хворих на РА з ураженням нирок

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб; ^ - $p < 0,05$ при порівнянні з I групою хворих; # - $p < 0,05$ при порівнянні з II групою хворих; x - $p < 0,05$ при порівнянні з III групою хворих

Зміни показників вмісту МДА в сечі хворих на РА I групи, що дорівнював $6,82 \pm 1,212$ мкмоль/л, були незначними порівняно з групою практично здорових осіб ($6,56 \pm 0,81$ мкмоль/л) ($p > 0,05$) (рис.5).

У хворих II групи та III груп вміст МДА у сечі складав $11,87 \pm 1,26$ мкмоль/л та $12,41 \pm 1,25$ мкмоль/л відповідно, що було вірогідно більшим, ніж у групі практично здорових осіб ($p < 0,05$) та хворих I групи ($p < 0,05$). Значний вміст МДА крові спостерігався у хворих IV групи і дорівнював $17,92 \pm 1,23$ мкмоль/л, що вірогідно вище за всі попередні показники.

Отже, з залученням в патологічний процес ни-

рок, накопичення продуктів ПОЛ зростає. В процесі прогресування ХХН з подальшим посиленням оксидативного стресу відбувається різке зниження антиоксидантного захисту організму.

При проведенні кореляційного аналізу отриманих результатів виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між ШКФ та ГЛ-SH ($r=0,59$) ($p < 0,05$), та прямі зв'язки слабкої та середньої сили між ШКФ та Гл-ST і ГЛ-Px відповідно. Спостерігалася сильна зворотна кореляційна залежність між ШКФ та показниками вмісту МДА в крові ($r=0,72$) ($p < 0,05$) та сечі ($r=0,71$) ($p < 0,05$). Було виявлено прямий кореляційний зв'язок середньої сили між добовою

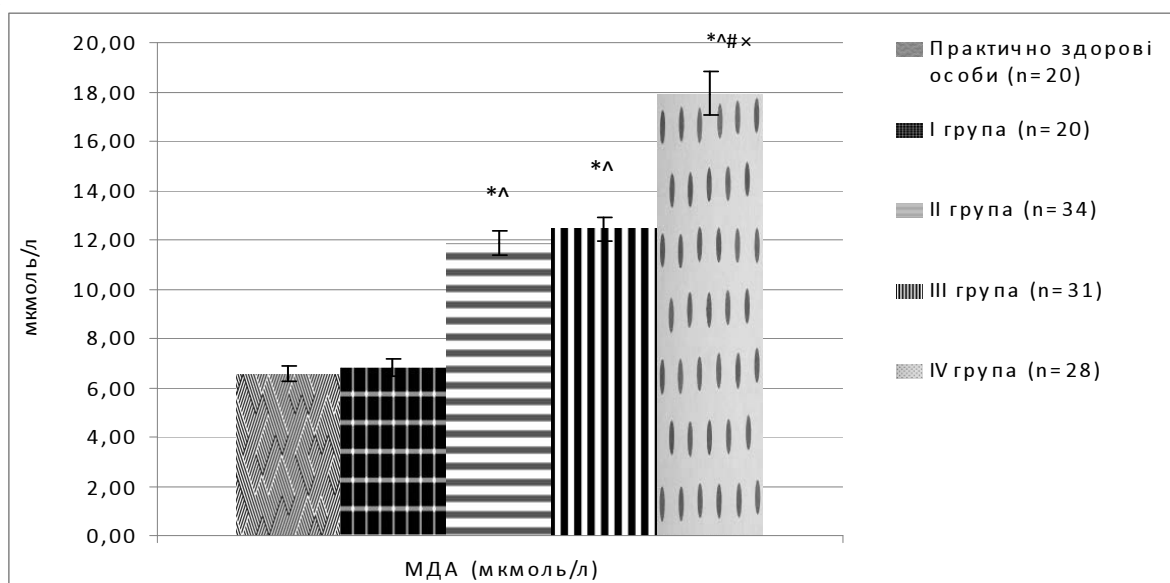


Рис.5. Показники МДА сечі у хворих на РА з ураженням нирок

Примітка: * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою здорових осіб; ^ - $p < 0,05$ при порівнянні з I групою хворих; # - $p < 0,05$ при порівнянні з II групою хворих; x - $p < 0,05$ при порівнянні з III групою хворих

протеїнурією та ГЛ-SH ($r=0,59$) ($p<0,05$), та прямі зв'язки слабкої та середньої сили між ШКФ та ГЛ-ST і ГЛ-Rx відповідно. Кореляційний аналіз показав сильну зворотну кореляційну залежність між добовою протеїнурією та показниками вмісту МДА в крові ($r=0,73$) ($p<0,05$) та сечі ($r=0,72$) ($p<0,05$).

У результаті дослідження виявлено, що у хворих на РА з наявністю амілоїдозу зміни ПОЛ були значно вираженими порівняно з відповідними даними решти пацієнтів з ураженням нирок. У хворих з наявністю ГН, ІН, ПН показники ПОЛ та АОС при порівнянні у межах визначеної стадії ХХН не мали вірогідних відмінностей. Найбільш вірогідними були зміни, що визначалися при дослідженні МДА крові та сечі. Так, у хворих на РА з ураженням нирок по типу амілоїдозу в межах IV групи (пацієнти з ХХН III стадії) показники МДА крові ($45,29\pm 1,28$ мкмоль/л) були достовірно вищі, ніж у решти досліджуваних пацієнтів: відповідно проти хворих на РА з ГН ($41,52\pm 1,02$ мкмоль/л) ($p<0,05$), РА з ІН ($41,33\pm 1,14$ мкмоль/л) ($p<0,05$), РА з ПН ($40,83\pm 1,22$ мкмоль/л) ($p<0,05$). Також значними зміни були при порівнянні показників МДА сечі хворих на РА з амілоїдозом ($19,25\pm 0,45$ мкмоль/л) та решти пацієнтів, що найвірогіднішим було у межах IV групи (хворі з ХХН III стадії), відповідно, порівняно з показниками МДА сечі хворих на РА з ГН ($16,25 \pm 0,45$ мкмоль/л) ($p<0,05$), РА з ІН ($16,95\pm 0,29$ мкмоль/л) ($p<0,05$), РА з ПН ($17,02\pm 0,57$ мкмоль/л) ($p<0,05$).

Висновки

У хворих на РА із залученням в патологічний процес нирок відбувається істотне зниження активності АОС та зростання вмісту продуктів пероксидації в крові та сечі, що вірогідно відрізняється від відповідних даних у пацієнтів з РА без уражень нирок. Найбільш вираженими були зміни показників МДА крові та сечі у хворих на ХХН III стадії: амілоїдоз нирок.

Зміни в системах АОЗ та ПОЛ зростають відповідно до прогресування ХХН та не мають достовірних нозологічних відмінностей в межах кожної із стадій ХХН.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення ефективності медикаментозної терапії щодо корекції дисбалансу прооксидантної та антиоксидантної систем у хворих на РА з ХХН.

Література. 1. Процессы перекисного окисления липидов у больных хронической болезнью почек в динамике лечения ингибиторами АПФ и блокаторами АРА / И.И. Топчий, А.Н. Кириенко, Е.Н. Щенявская [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного

университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2012. - №10(129), Вып. 18. - С. 24-28. 2. Оксидативні процеси у хворих на піелонефрит з рецидивуючим перебігом та їх взаємозв'язок з вогнищами склерозу ниркової паренхіми / Н.М. Степанова, Л.В. Король, В.Ю. Кундін [та ін.] // Укр. ж. нефрології та діалізу. - 2012. - №3. - С. 12-17. 3. Соболева М.К. Уровень продуктів перекисного окислення липидів і оксида азота в плазмі крові і мочі при різних варіантах гломерулонефриту / М.К. Соболева, М.Г. Лиханова // Журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2004. - №3. - С. 97-101. 4. Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.Б. Гаврилов, М.М. Мишкорудная // Лабораторное дело. - 1983. - № 3. - С. 33-36. 5. Мещишен И.Ф. Метод определения активности глутатион-S-трансферазы в крови / И.Ф. Мещишен // Применение ферментов в медицине. - Симферополь, 1987. - 135 с. 6. Мазуров В.И. Методы диагностики ревматических заболеваний // Клиническая ревматология: рук. для врачей / В.И. Мазуров, И.А. Онущенко, под ред. В.И. Мазурова. - Санкт-Петербург: Фолиант, 2005. - С. 17-63. 7. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis / Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E. [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2013. - Oct 4. - P. 272-286. 8. Galesi? K. Renal involvement in patients with rheumatoid arthritis / Galesi K., Prkacin I., Tisljar M., Vergles J. // Reumatizam. - 2009. - Vol. 56, №1. - P. 30-35.

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ С ПОРАЖЕНИЕМ ПОЧЕК

В.Т. Кулачек

Резюме. В статье представлены результаты изучения показателей про- и противооксидантной систем у 113 больных ревматоидным артритом с поражением почек. Рассмотрены изменения показателей оксидантно-противооксидантного состояния на разных этапах эволюции хронической болезни почек. У больных ревматоидным артритом с вовлечением в патологический процесс почек обнаружено значительное снижение активности антиоксидантной системы и увеличение содержания продуктов пероксидации в крови и моче.

Ключові слова: ревматоидный артрит, хроническая болезнь почек, антиоксидантная защита, свободно-радикальное окисление.

A DIAGNOSTIC VALUE OF PARAMETERS OF OXIDATIVE PROCESSES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS WITH RENAL LESION

V.T. Kulachek

The aim of research. To investigate oxidant-prooxidant status at different stages of evolution of chronic kidney disease (CKD) in patients suffering from rheumatoid arthritis (RA) with renal disease.

Materials and methods. According to the presence of CKD patients were divided into four groups: group I-patients suffering from RA without the presence of CKD (20 persons), II group - patients with rheumatoid arthritis with the presence of CKD and RA (34 patients), group III - rheumatoid arthritis patients with the presence of CKD second stage (31 patients), IV group - patients with rheumatoid arthritis with the presence of CKD third stage (28 persons). Comparison group consisted of 20 healthy individuals. Indicators of lipid peroxidation (malonic dialdehyde blood and urine) and antioxidant protection (activity reduced glutathione and glutathione-s-transferase and glutathione-peroxidase) were determined in the patients' blood.

Results and discussion. A reliable decrease in activity of antioxidant protection and corresponding activation of LPO was revealed in all patients with this pathology. Studies have shown

that these changes depend on the presence and stage of CKD.

The most pronounced changes were in study of indicators of MDA in the blood and urine of the patients with CKD stage III: renal amyloidosis.

Conclusion. The antioxidant protection use and lipid peroxidation changes increase according to the progression of chronic kidney disease and don't have reliable nosological differences within each of the stages of CKD.

Key words: rheumatoid arthritis, chronic kidney disease, free radical oxidation, antioxidant protection

Bucovinian State Medical University (Chernivtsi).

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №3 (49).-P.107-112.

Надійшла до редакції 10.09.2014

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© В.Т. Кулачек, 2014



616.211.232-002-008.87-053.2

С.А. Левицька

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

РОЛЬ МІКРОЕКОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПОРОЖНИННОЇ МІКРОФЛОРИ ВЕРХНІХ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У РОЗВИТКУ РЕЦИДИВІВ РЕСПІРАТОРНИХ ІНФЕКЦІЙ У ДІТЕЙ

Ключові слова: мікрофлора,
рецидивуючі респіраторні інфекції,
діти.

Резюме. Проведене дослідження особливостей мікрофлори носоглотки у 80 дітей із частими рецидивами респіраторних вірусних інфекцій і 35 практично здорових дітей. При дослідженні мікробіоценозу носоглотки дітей встановлена відсутність чітко виражених мікробних домінант, при цьому переважали в даній екологічній ніші золотистий стафілокок (25,42%), стрептококи (32,20%), *Moraxella catarrhalis* і *Neisseria subflava* (13,56%). Результати динамічного мікробіологічного дослідження дозволили встановити, що ризик розвитку в дитини рецидивів респіраторних інфекцій зростає за умов формування стійкого стафілококового бактеріоносійства у верхніх дихальних шляхах (OR-1,88).

Вступ

Реалізація епізоду респіраторної інфекції у дитини зумовлена, в першу чергу, потраплянням у дихальні шляхи вірусів [4]. Проте, рівень бактеріальної контамінації верхніх дихальних шляхів (ВДШ) надзвичайно важливий [8], оскільки видовий склад та популяційний рівень певної мікрофлори формують специфічний ценотип ВДШ та колонізаційну резистентність слизової оболонки, що з одного боку спрямовані на підтримку імунологічного контролю над біологічною нішею, з іншого - попереджають заселення біотопу умовно патогенною флорою [7].

Передумовою виникнення рецидивів респіраторних інфекцій (РРІ) у дитини є зміна мікробіоценозу носоглотки із загибеллю автохтонної мікрофлори і створенням умов для персистенції вірусної та патогенної бактеріальної флори [6].

Мета дослідження

Вивчити видовий склад та особливості контамінації слизової оболонки ВДШ у дітей з РРІ та визначити їх роль у формуванні частих і пролонгованих епізодів респіраторних вірусних інфекцій у дітей.

Матеріал і методи

Проведене дослідження 115 пацієнтів, розподілених на дві групи. Дослідну групу склали 80 дітей, в яких за даними медичної документації зафіксовано 5 і більше епізодів респіраторних вірусних інфекцій за останній рік з тривалістю епізоду не менше 7 днів. У контрольну групу ввійшли 35 дітей, в яких при спостереженні

протягом одного року зафіксовано менше п'яти короткотривалих епізодів. За віковим і статевим критеріями групи порівняння були співставні ($2=0,97$; $p=1,00$).

Клінічний діагноз виставляли на основі вивчення скарг, анамнестичних даних, результатів фізичного, фізикального і ендоскопічного оториноларингологічного обстеження.

Мікробіологічне дослідження містило в собі виділення та ідентифікацію збудника, визначення популяційного рівня життєздатних колоній утворюючих одиниць (КУО) в 1 мл ексудату. Оскільки велике значення в етіології запальних захворювань ВДШ має не наявність самого мікроорганізму, а його популяційний рівень, значення останнього 3,00 і вище IgКУО/мл вважали достатнім для діагностування носійства мікроорганізму [1].

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програм "Statistica 6" із вирахуванням непараметричного критерію $2=1$ [3]. Ідентифікацію досліджуваного показника як маркера ризику оцінювали методами клінічної епідеміології [2].

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведеного мікробіологічного дослідження з носоглотки дітей обох груп вдалося виділити та ідентифікувати 72 штами умовно патогенних мікроорганізмів. Позитивний результат висіву однаково часто отримували як при дослідженні дітей основної, так і контрольної груп (53,75% і 45,71% відповідно, $2=1,75$; $p>0,05$).

Середня кількість штамів на одного хворого в

контрольній групі склала 1,0, натомість у дослідній групі в 13 (30,23%) випадках була ідентифікована асоціація двох мікроорганізмів.

Біотоп ВДШ досліджуваних дітей виявився заселеним переважно стафілококовою флорою (табл. 1). Звертає на себе увагу виявлення в носоглотці дітей алохтонних представників: ешерихій (показник зустрічання 0,06), епідермального та сапрофітного стафілококів (показники зустрічання 0,04 та 0,07 відповідно).

Визначення індексу постійності дозволило стверджувати, що домінуючими в даній екологічній ніші є стафілококи, насамперед, золотистий стафілокок (індекс постійності 25,42%). За стафілококами важливу роль у колонізації біотопу відігравали стрептококи (індекс постійності - 32,20%), *Moraxella catarrhalis* і *Neisseria subflava* (індекси постійності - 13,56%).

Три основних респіраторних патогени (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilis influenzae* і *Moraxella catarrhalis*), що вважаються найчастішими збудниками запальних захворювань ВДШ у дітей [5], були представлені 15 штамми, що становить всього 20,83% (табл. 1). При цьому домінували *Moraxella catarrhalis* (індекс постійності 13,56%) та гемофільна паличка (індекс постій-

ності 10,17%).

Мікрофлора носоглотки дітей контрольної групи в 43,75% представлена нормобіонтами (табл. 1). У третині випадків вдалося ідентифікувати представників "великої трійки" респіраторних патогенів, у чверті - золотистий стафілокок (табл. 1).

Частоти висівання з носоглотки дітей із РРІ як представників автохтонної флори, так і золотистого стафілокока не відрізнялися від відповідних значень групи контролю і склали 46,51% і 25,58% відповідно (табл. 1). Дещо меншою була частка висівання представників респіраторних патогенів (23,26% проти 31,25% в групі контролю).

Таким чином, мікробіоценоз носоглотки дітей із РРІ та дітей контрольної групи характеризувався відсутністю чітко виражених мікробних домінант, про що свідчили невисокі значення індексів постійності, із переважанням стафілокової флори (табл. 1).

Відсутність відмінностей між видовим складом мікробіоценозу носоглотки дітей із РРІ та дітей контрольної групи свідчить про те, що в реалізації запального процесу ВДШ має значення не стільки вид мікроорганізму, як порушення

Таблиця 1
Результати мікробіологічного дослідження серед груп спостереження

Мікроорганізми	Дослідна група (n=43)		Контрольна група (n=16)	
	Виділено штамів	С (%)	Виділено штамів	С (%)
Нормобіонти	20	46,51%	7	43,75%
<i>Str. viridans</i>	9	10,61%	2	12,50%
<i>S. epidermidis</i>	-	5,30%	3	18,75%
<i>S. saprophyticus</i>	3	3,03%	2	12,50%
<i>N. subflava</i>	8	4,55%	-	-
Респіраторні патогени	10	23,26%	5	31,25%
<i>Str. pneumoniae</i>	1	6,06%	-	-
<i>M. catarrhalis</i>	5	16,67%	3	18,75%
<i>H. influenzae</i>	4	3,03%	2	12,50%
<i>S. aureus</i>	11	25,58%	4	25%
<i>Str. pyogenes</i> (β-haemolyticus)	7	16,28%	-	-
<i>Escherichia coli</i>	4	9,30%	-	-
<i>Candida albicans</i>	4	9,30%	-	-
Всього штамів	56		16	

імунологічного контролю макроорганізмом над біологічною нішею. Опосередкованим доказом на користь цього є контамінація та колонізація носоглотки дітей алохтонними мікроорганізмами (золотистим стафілококом, ешерихіями, грибами роду *Candida*) на фоні порушення колонізаційної резистентності слизової оболонки. Елімінація автохтонної облігатної флори і алохтонної флори з меншою кількістю факторів патогенності при недосконалому вирішенні попередніх епізодів респіраторних інфекцій приводить до захоплення звільненої біологічної ніші мікроорганізмами із більшою патогенністю.

Середнє значення загального популяційного рівня порожнинної мікрофлори носоглотки дітей груп спостереження склало 3,42 0,41 IgKYO/мл (табл. 2). Звертає на себе увагу досить високий популяційний рівень висівання стафілококової флори, що перевищує критичне значення 3,00 IgKYO/мл для кожного виду стафілококів і дає можливість свідчити про носійство. Натомість концентрації алохтонних резидентів - ешерихій і дріжджоподібних грибів, були нижчими за критичне значення, що відвело вказаним мікроорганізмам роль транзитної флори в даній біологічній ніші.

Таблиця 2

Загальний популяційний рівень мікрофлори носових ходів

Мікроорганізми	Виділено штамів	Загальний популяційний рівень (в IgKYO/мл, M±m)
<i>Streptococci</i>	19	3,48±0,22
<i>Str. pneumoniae</i>	1	3,00
<i>Str. viridans</i> (<i>α</i> - <i>haemolyticus</i>)	11	2,32±0,55
<i>Str. pyogenes</i> (<i>β</i> - <i>haemolyticus</i>)	7	3,46±0,27
Staphylococci	23	3,59±0,55
<i>S. aureus</i>	15	3,93±0,32
<i>S. epidermidis</i>	3	3,87±0,31
<i>S. saprophyticus</i>	5	3,31±0,24
<i>Moraxella catarrhalis</i>	8	3,76±0,22
<i>Haemophilus influenzae</i>	6	3,44±0,22
<i>Escherichia coli</i>	4	2,63±0,17
<i>Neisseria subflava</i>	8	4,37±0,21
<i>Candida albicans</i>	4	2,87±0,55
Всього	72	3,42±0,41

Враховуючи важливе етіологічне значення представників респіраторних патогенів, а також стафілококів у розвитку бактеріальних ускладнень при реалізації респіраторної вірусної інфекції в дітей, було проведено динамічне спостереження та періодичний мікробіологічний контроль 38 дітей із позитивним результатом висіву з носоглотки та ідентифікацією респіраторних патогенів або ж умовно патогенних стафілококів для визначення ролі постійного бактеріоносійства в розвитку РРІ.

Дослідження проведено через 1 та 3 місяці після початку спостереження при відсутності в дитини на момент забору матеріалу клінічних ознак вірусного чи бактеріального запального процесу у ВДШ.

Позитивний результат висіву отриманий через 1 місяць у 16(20%) дітей основної групи та

9(25,71%) дітей групи контролю (табл. 3). Через 3 місяці кількість носіїв умовно патогенних стафілококів та респіраторних патогенів була вищою в дітей із РРІ - 23,75% проти 14,29% у групі контролю (табл. 3).

Статистично значимої різниці в частотах висівання респіраторних патогенів у дітей основної та контрольної груп не виявлено при мікробіологічному дослідженні через місяць (5,00% і 5,71%) та через три місяці (3,75% і 5,71%; табл.3).

Щодо носійства умовно патогенних стафілококів у носоглотці встановлено, що якщо при першому мікробіологічному дослідженні кількість носіїв була більшою в контрольній групі (25,71% проти 17,50%), вже через місяць умовно патогенні стафілококи майже вдвічі частіше висівалися з носоглотки дітей з РРІ (15,00% проти

Таблиця 3

Носійство стафілококів і респіраторних патогенів

Мікроорганізм	Основна група; n=80(%)			Контроль; n=35(%)		
	Перше	Через 1 місяць	Через 3 місяці	Перше	Через 1 місяць	Через 3 місяці
Респіраторні патогени	10 (12,50)	4 (5,00)	3 (3,75)	5 (14,29%)	2 (5,71)	2 (5,71)
Популяційний рівень (IgKУО/мл, M±m)	3,43 ±0,22	3,50± 0,18	3,01 ±0,33	2,75 ±0,82	2,44 ±0,34	3,20 ±0,23
Умовно патогенні стафілококи	14 (17,50)	12 (15,00)	16 (20,00)	9 (25,71)	3 (8,57)	3 (8,57)
Популяційний рівень (IgKУО/мл, M±m)	3,69 ±0,53	3,50 ±0,13	3,12 ±0,32	3,50 ±0,22	2,78 ±0,42	2,94 ±0,32
Всього	24 (30,00)	16 (20,00)	19 (23,75)	14 (40,00)	9 (25,71)	5 (14,29)

8,57% в контрольній групі), а через три місяці кожна п'ята дитина із РРІ виявилася носієм умовно патогенних стафілококів, у той час як у контрольній групі кількість носіїв виявилася незмінною (табл. 3).

Таким чином, потенційним фактором ризику розвитку епізодів РРІ в дитини може бути стійке порушення колонізаційної резистентності слизової оболонки носоглотки та її колонізація умовно патогенними стафілококами. Стійке носійство умовно патогенних стафілококів діагностувалося в дитини при ідентифікації вказаних мікроорганізмів зверненні, через 1 і 3 місяці спостереження в кількостях, що перевищують 3,00 IgKУО/мл. Всього стійких носіїв стафілококів виявлено 15 осіб, з яких 12 дітей належали до основної, а 3 - до контрольної групи. Результати визначення відношення шансів (OR-1,88) дозволили стверджувати, що ризик розвитку в дитини РРІ зростає за умов стійкого стафілококового бактеріоносійства у ВДШ.

Висновки

Формування стафілококового монодомінантного мікробіоценозу в носоглотці дитини, а також наявність в оточенні постійного носія умовно патогенних стафілококів, створюють передумови для розвитку рецидивів респіраторних інфекцій.

Перспективи подальших досліджень

Виявлення факторів ризику розвитку частих і пролонгованих епізодів респіраторних вірусних інфекцій у дітей дозволить вдосконалити про-

філактику захворювань дихальних шляхів у педіатричній практиці.

Література. 1. Бухарин О.В. Механізми виживання бактерій / О.В.Бухарин, А.Л.Гинцбург, Ю.М.Романова, Г.И.Эль-Регистан // М.: Медицина, 2005. - 367 с. 2. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер; пер. с англ. Ю.Б.Шевелева. - М.МедиаСфера, 3-е изд., 2004. - 352 с., ил. 3. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / Халафян А.А. - М.: ООО "Бином-Пресс", 2007. - 512 с., ил. 4. Шульдякова О.Г. Респираторные инфекции у детей / О.Г.Шульдякова / Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях; под ред. М.Г.Романова, Ф.И.Ершова. - М., 2007. - С.233-277. 5. Larson D.A. Microbiology of sinusitis: does allergy or endoscopic sinus surgery affect the microbiologic flora? / D.A.Larson, J.K.Han // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. - 2011. - Vol.19, №3. - P.199-203. 6. Nasopharyngeal colonization elicits antibody responses to staphylococcal and pneumococcal proteins that are not associated with a reduced risk of subsequent carriage / S.M.Prevaes, W.J.van Wamel, C.P.de Vogel [et al.] // Infect Immun. - 2012. - Vol.80, №6. - P.2186-2193. 7. Study of nasopharyngeal bacterial flora. Variations in nasopharyngeal bacterial flora in schoolchildren and adults when administered antimicrobial agents / M.Konno, S.Baba, H.Mikawa [et al.] // J.Infect.Chemother. - 2007. - Vol.13, №4. - P.235-254. 8. Zientara M. Nasopharyngeal microflora in ambulatory treated children and adults with upper respiratory tract infections / M.Zientara, M.Rudy, M.Nowakowska, G.Martirosian // Med.Dosw.Mikrobiol. - 2006. - Vol.58, №3. - P.239-245.

РОЛЬ МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОЛОСТНОЙ МИКРОФЛОРЫ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ В РАЗВИТИИ РЕЦИДИВОВ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

С.А.Левецкая

Резюме. Проведено исследование особенностей микрофлоры носоглотки у 80 детей с частыми рецидивами респираторных вирусных инфекций и 35 практически здоровых детей. При исследовании микробиоценоза носоглотки детей установлено отсутствие четко выраженных

микробных доминант, при этом преобладали в данной экологической нише золотистый стафилококк (25,42%), стрептококки (32,20%), *Moraxella catarrhalis* и *Neisseria subflava* (13,56%). Результаты динамического микробиологического исследования позволили установить, что риск развития у ребенка рецидивов респираторных инфекций возрастает при формировании устойчивого стафилококкового бактерионосительства в верхних дыхательных путях (OR-1,88).

Ключевые слова: микрофлора, рецидивирующие респираторные инфекции, дети.

THE PATHOPHYSIOLOGY MEANING OF CHRONIC DISEASES OF UPPER AND LOWER RESPIRATORY AIRWAYS IN DEVELOPMENT OF RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN

S.A. Levytska

Abstract. An analysis of microflora peculiarities was carried

out in 80 children with frequent recurrence of respiratory infection and 35 healthy children. The lack of distinct microbial dominants with the predominance of *Staphylococcus aureus* (25,42%), streptococci (32,20%), *Moraxella catarrhalis* and *Neisseria subflava* (13,56%) in the ecological niche has been established. Results of dynamic microbiological studies revealed that the risk of recurrence of the respiratory infections in children increases in the formation of stable staphylococcal carrier in the upper airways.

Key words: microflora, recurrence of respiratory infection, children.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №3 (49). - P. 113-117.

Надійшла до редакції 14.09.2014

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

© С.А. Левицька, 2014

УДК 616.21-002.3-053.2:616.2]-08

С.А.Левицька,

О.М.Понич,

С.Г.Співак,

Д.В.Сайдаков,

І.С.Стефанюк

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціЧАСТОТА ЕПІЗОДІВ ГРВІ ТА ЇХ
ТРИВАЛІСТЬ ЯК МАРКЕРИ РИЗИКУ
РОЗВИТКУ ХРОНІЧНИХ СИНУЇТІВ У
ДІТЕЙ

Ключові слова: гнійний синусит,
діти, що часто та тривало
хворіють.

Резюме. Проведене дослідження частоти епізодів ГРВІ за рік та їх тривалості в 132 дітей, хворих на хронічний синусит, і 75 дітей без запальної патології навколоносових пазух. Встановлено, що кожна третя дитина, що часто і тривало хворіє, має підвищений ризик розвитку хронічного синуситу.

Вступ

Діти, що часто та тривало хворіють (ДЧТХ), - це група диспансерного спостереження, яка включає дітей з частими (більше 5 на рік) респіраторними інфекціями, що виникають через транзиторні відхилення в захисних системах організму [6]. Порушення імунобіологічних факторів захисту організму, які спостерігаються в таких дітей може сприяти розвитку хронічного запалення слизової оболонки біляносових пазух (БНП) [1]. У ДЧТХ збільшена частота висівання бактеріальних збудників зі слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, частіше висіваються анаероби, грамнегативні мікроорганізми з глотки, що вказує на порушення місцевого імунітету ротоглотки і сприяє персистенції інфекції [7]. Патогенетичною основою частих і тривалих респіраторних захворювань є зміни імунологічної реактивності організму, які здатні привести до формування хронічного синуситу (ХС) [2].

Мета дослідження

Встановити частоту епізодів ГРВІ за рік та їх тривалість у дітей, хворих на ХС, виявити маркери ризику розвитку ХС у дітей.

Матеріал і методи

Для вивчення потенційних маркерів ризику розвитку ХС у дітей нами проведено дослідження за типом "випадок-контроль".

Дослідну групу склали 132 дитини, хворих на ХС, контрольну - 75 дітей без запальної патології ННП. Вік досліджуваних коливався від 3 до 15 років. За віковим та статевим критеріями групи порівняння були зіставимі ($\chi^2=0,972$; $\nu=3$; $p>0,05$).

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за допомогою програми "Statistica 6". Оскільки критерії, що вивчалися, відносилися до якісних, критерієм оцінки справедливості нульової

гіпотези був обраний непараметричний χ^2 [3]. Як коефіцієнт кореляції був обраний γ -коефіцієнт [5]. Ідентифікація досліджуваного показника як маркера ризику оцінювалася методами клінічної епідеміології за результатами обчислення відношення шансів [4].

Обговорення результатів дослідження

Як можливі маркери ризику розвитку ХС розглядалися кількість епізодів ГРВІ за останній рік, а також їх тривалість. Абсолютна більшість дітей основної групи (77,3%) за останній рік мали більше 5 епізодів ГРВІ, в той час як в контрольній групі цей показник становив 12% (табл. 1). Різниця в розподілі показника була статистично значимою ($p<0,001$). Ризик розвитку ХС у дитини, що часто і тривало хворіє на ГРВІ, збільшується в 5 разів у порівнянні з дитиною, яка хворіє на ГРВІ менше 5 разів на рік (IOR=5,39; табл. 2). Кожна третя дитина, що часто і тривало хворіє, має підвищений ризик розвитку в майбутньому ХС (NNT=2,56).

Маркером ризику розвитку ХС у дитини може бути тривалість кожного епізоду ГРВІ, яка опосередковано вказує на потенційні можливості системи імунітету, факторів та механізмів неспецифічної резистентності організму протистояти інфекції, що потрапляє через верхні дихальні шляхи.

Тривалий перебіг епізоду ГРВІ зустрічався вірогідно частіше в дітей дослідної груп у порівнянні з групою контролю ($\chi^2=26,003$; $\nu=1$; $p=0,000$) і виявився характерним для 59,1% дітей основної та 21,3% дітей контрольної груп (табл. 1). Ризик розвитку ХС у 5 разів вищий у дітей, для яких характерний тривалий перебіг ГРВІ (табл. 2).

Проведений регресійний аналіз виявив пози-

Таблиця 1

Кількість епізодів ГРВІ та їх тривалість

Супутня патологія	Основна група (n=132)	Контроль (n=75)	Статистична обробка
Більше 5 епізодів ГРВІ на рік	102	29	$\chi^2=79,332$; $v=1$; $p<0,001$
Тривалість епізоду ГРВІ більше 7 днів	78	16	$\chi^2=26,003$; $v=1$; $p<0,001$

Таблиця 2

Частота та тривалість епізодів ГРВІ як маркери ризику

№	Фактор	CER	EER	ARR	IOR	NNT
1.	Часті ГРВІ	0,78	0,39	-0,39	5,39	2,56
2.	Значна тривалість епізодів ГРВІ	0,83	0,48	-0,35	5,33	2,86

тивну кореляцію помірної сили між розвитком ХГС у дитини та частими і тривалими ГРВІ (табл. 3).

Отже, групою ризику щодо виникнення ХС є діти, що часто та тривало хворіють. Ризик розвитку ХС у таких пацієнтів збільшується в 5 разів у порівнянні з дитиною, яка хворіє на ГРВІ менше 5 разів на рік.

Висновки

1.Кожна третя дитина, що часто і тривало хворіє, має підвищений ризик розвитку в майбутньому хронічного синуситу.

2.Ризик розвитку хронічного синуситу вищий у дітей, для яких характерний тривалий перебіг гострих респіраторних інфекцій.

Таблиця 2

Матриця кореляційних зв'язків між показниками захворювань ГРВІ та розвитком ХС у дітей

Пари в регресійному аналізі	γ -коефіцієнт	p
Більше 5 епізодів ГРВІ в рік і ХС	0,687**	<0,001
Тривалість епізоду ГРВІ більше 7 днів і ХС	0,477**	<0,001

Примітка: γ -коефіцієнт – коефіцієнт кореляції, p – ступінь достовірності кореляційного аналізу, ** - кореляційний зв'язок середньої сили

Перспективи подальших досліджень

Виявлення чинників та маркерів ризику розвитку ХС у дітей дозволить покращити ефективність профілактики і зменшити рівень захворюваності.

Література. 1.Амирова П.Ю. Изучение взаимосвязи между иммуногостохимическими показателями аденоидных вегетаций и клиническим состоянием часто болеющих детей / П.Ю.Амирова, Ю.А.Джамалудинов, М.З.Саидов, Г.Б.Элькун // Вестн. отоларингол. - 2007. - №1. - С.12-15. 2. Зиновьева Н.В. Часто болеющие дети: чем они больны на самом деле? / Н.В.Зиновьева, Н.В.Давыдова, А.Ю.Щербина и др. // "Трудный пациент". - 2007. - №2. - С.15-17. 3. Стентон Г. Медико-биологическая статистика / Гланц Стентон; пер. с англ. Ю.А.Данилова. - М.: "Практика", 1999. - 459 с. 4. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р.Флетчер, С.Флетчер, Э.Вагнер; пер. с англ. Ю.Б.Шевелева. - М.МедиаСфера, 3-е изд., 2004. - 352 с., ил. 5. Халафян А.А. Statistica 6. Статистический анализ данных. 3-е изд. Учебник / Халафян А.А. - М.: ООО "Бином-Пресс", 2007. - 512 с.,ил. 6. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия / М.Г.Романцов, Ф.И.Ершов / Руководство для врачей // Москва, "ГЭОТАР-Медиа". - 196 с. 7. Acosta R. Rhinosinusitis /

R.Acosta // Pediatric Emergency Medicine. - 2003. - P. 405-408.

ЧАСТОТА ЭПИЗОДОВ ОРВИ И ИХ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КАК МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКИХ СИНУСИТОВ У ДЕТЕЙ

С.А. Левицкая, А.Н. Понич, С.Г. Спивак, Д.В. Сайдаков, И.С. Стефанюк

Резюме. Проведено исследование частоты эпизодов ОРВИ за год и их длительности у 132 детей с хроническим синуситом и у 75 детей без воспалительной патологии околоносовых пазух. Установлено, что каждый третий часто и длительно болеющий ребенок имеет повышенный риск развития хронического синусита.

Ключевые слова: гнойный синусит, часто и длительно болеющие дети.

FREQUENCY OF ARVI CASES (ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION) AND THEIR DURATION AS RISK MARKER OF THE DEVELOPMENT OF CHRONIC SINUSITIS IN CHILDREN

S.A. Levytska, O.M. Ponich, S.G. Spivak, D.V. Saydakov,

I.S. Stefaniuk

Abstract. The analysis of the frequency of ARVI episodes for year and their duration has been studied in 132 children with chronic sinusitis and in 75 children without inflammatory pathology of paranasal sinuses. It has been established, that every third often and protractedly being ill child has enhanceable risk

of the development of chronic sinusitis.

Key words: purulent sinusitis, often and protractedly being ill children.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). -P.118-120.

Надійшла до редакції 05.09.2014

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

© С.А.Левицька, О.М.Понич, С.Г.Співак, Д.В.Сайдаков,
І.С.Стефанюк, 2014

УДК 616-002-008.853-092.9:612.821.41

О.Я. Мокрик,**В.М. Горицький**Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького**ВИВЧЕННЯ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ
ВПЛИВУ ДАЛАРГІНУ НА ВМІСТ
ГІСТАМІНУ У ВОГНИЩІ ГОСТРОГО
ЗАПАЛЕННЯ ТА БОЛЬОВУ РЕАКЦІЮ****Ключові слова:** даларгін, гостре
запалення, гістамін, больова
реакція.**Резюме.** Була поставлена мета дослідити в умовах експерименту вплив синтетичного аналога енкефаліну-даларгін на вміст гістаміну у вогнищі гострого запалення і больову реакцію. Експериментальні дослідження проведені на 90 безпородних щурах. Гострий асептичний запальний процес відтворювали за допомогою субплантарного введення в задню лапу гризунів 0,1 мл 1% розчину каррагеніну, больову реакцію у тварин визначали за методом Randall-Selitto. Виявлено здатність даларгіну гальмувати розвиток ексудативної фази гострого запального процесу. Препарат при цьому зменшує вміст гістаміну в уражених тканинах і знижує больову реакцію.**Вступ**

Серед сучасних фармакологічних препаратів є перспективним використання в практичній медицині лікарських засобів, створених на основі регуляторних нейропептидів, що володіють широким спектром фармакологічної активності. Встановлення хімічної структури енкефалінів та ендорфінів призвело до широкого розгорнення робіт щодо синтезу їх аналогів і похідних та вивчення їх фармакологічних властивостей з метою застосування у комплексній терапії різноманітних захворювань [9, 11, 13, 14]. Однією із сполук, що почала активно застосовуватися в клінічній практиці, є синтетичний аналог лейцил-енкефаліну-даларгін. Серед відомих властивостей цього препарату особливо слід виділити такі: високу біологічну спорідненість та селективність, відсутність накопичення в організмі і низьку токсичність, що дозволяє використовувати його в комплексі терапевтичних впливів, спрямованих на підвищення потенційних можливостей організму при різних патологічних станах, а також при порушеннях функцій окремих органів та систем [1, 4, 5, 6, 7, 8, 13, 14, 15]. Нові результати наукових досліджень суттєво розширили покази до його застосування в практичній медицині. Включення даларгін до фармакотерапії запальних процесів сприяє зниженню концентрації в сироватці крові прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ФНП-альфа та С-реактивного протеїну [14]. Синтетичний нейропептид проявляє модулюючу дію на функціонально-метаболічну активність нейтрофілів, яка залежить від їх вихідного стану: підвищує низьку функціональну активність нейтрофілів і знижує високу [2]. Встановлено корегуючий вплив даларгін на процеси вільнорадикального окислення

ліпідів і фактори антиоксидантного захисту в крові та ротовій рідині у хворих після оперативного втручання [1]. В клінічній хірургії він найбільш активно застосовується в складі медикаментозних схем багатокomпонентної анальгезії для профілактики та лікування больового синдрому при оперативних втручаннях [4, 6, 7]. Виявлено його синергізм фармакологічної дії при поєднаному застосуванні із наркотичними та ненаркотичними анальгетиками [15]. Однак, механізм впливу даларгін на периферійну ланку ноцицептивної системи в умовах гострої запальної реакції, зумовленої хірургічною травмою, ще не до кінця вивчений. За даними літератури відомо, що опіодні пептиди впливають на реакцію тканинних базофілів [3, 9]. Вони гальмують їх функціональну активність в нормі і при гострому запаленні [10]. У їх синтетичного аналогу даларгін також виявлено здатність блокувати дегрануляцію опасистих клітин у ділянці ураження [12]. Як відомо, тканинні базофіли під час дегрануляції виділяють у пошкоджені тканини медіатори запалення, зокрема гістамін, який є індуктором больової реакції. Викликає науково-практичний інтерес вивчення в експериментальних умовах впливу даларгін на процес накопичення гістаміну у вогнищі запалення й больову чутливість при цьому.

Мета дослідження

Вивчити в умовах експерименту вплив даларгін на вміст гістаміну у вогнищі гострого запалення та больову реакцію.

Матеріали і методи

Експериментальні дослідження проведено на

90 безпородних щурах масою 180-200 г. Модель гострого асептичного запалення відтворювали за допомогою субплантарного введення у задню лапу гризунів 0,1 мл 1 % розчину карагеніну. Щурів було поділено на три піддослідні групи - по 30 гризунів у кожній. Тваринам першої піддослідної групи за 30 хвилин до відтворення запалення у хвостову вену вводили 0,04 мг/кг даларгіну. У щурів другої піддослідної групи перед індукцією запалення застосовано неселективний блокатор опіатних рецепторів налоксон - 2 мг/кг. У контрольній групі медикаментозна корекція запального процесу не проводилася. По 10 тварин із кожної групи під загальним знеболенням виводили з експерименту через 60, 120 та 180 хвилин після введення флогогенного агента, оскільки в цьому часовому діапазоні найбільший вплив на розвиток карагенінового запалення має гістамін [17]. Перед декапітацією щурам вимірювали об'єм пошкоджених лапок за допомогою онкометра, вираховували збільшення їх розміру у відсотках по відношенню до первинного стану. Ноцицептивний поріг (г/см^2) визначали за методом Randall - Selitto шляхом наростаючої компресії механічним тензоалгометром уражених лапок до моменту їх рефлекторного відсмикування у відповідь на біль, що супроводжується вокалізацією щурів [16]. Вміст гістаміну в запалених м'яких тканинах кінцівок визначали за флуорес-

ценцією продуктів, які утворились при реакції із офталеєвим диальдегідом, за допомогою спектрофлуориметра "Hitachi MPF - 4" (Японія). Всі дослідження здійснювали відповідно до національних "Загальних етичних принципів досліджень на тваринах" (Україна, 2001), які узгоджені з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986). Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою комп'ютерної програми "Statistica7" з використанням t-критерію Стьюдента, статистично достовірними вважали результати при $p \leq 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

В контрольній групі тварин максимальний набряк задніх кінцівок виявили через 180 хвилин, приріст об'єму лапок становив $105,3 \pm 5,2 \%$, що супроводжувалось зростаючою гіпералгезією у щурів (із $55,4 \pm 2,8 \text{ г/см}^2$ до $44,9 \pm 3,6 \text{ г/см}^2$). Прогресивно збільшувався вміст гістаміну в уражених тканинах: із $0,97 \pm 0,06 \text{ мкг/г}$ - станом на 60 хвилину до $1,81 \pm 0,05 \text{ мкг/г}$ до 180 хвилини. На тлі застосування даларгіну у тварин першої піддослідної групи спостерігалось сповільнення розвитку гострого запалення. Приріст об'єму лапок до 180 хвилини становив лише $68,4 \pm 3,1 \%$ (рис.1).

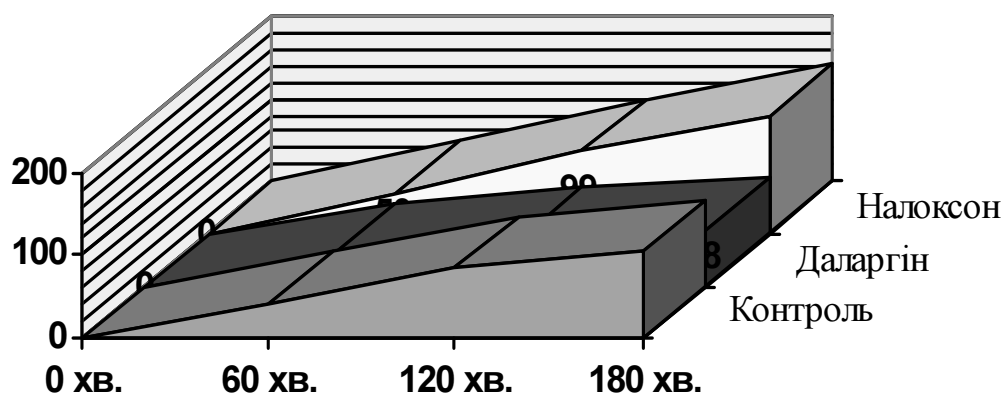


Рис. 1. Приріст об'єму уражених лапок у піддослідних щурів упродовж експерименту

Больові порогови у всіх тварин групи були вищими у порівнянні із контрольною упродовж перших 120 хвилин ($63,8 \pm 4,9 \text{ г/см}^2$) й почали знижуватися лише до 180 хвилини ($51,7 \pm 2,5 \text{ г/см}^2$). Вміст гістаміну у вогнищі запалення на 60-ту хвилину дорівнював $0,51 \pm 0,06 \text{ мкг/г}$ ($p < 0,05$) і статистично достовірно різнився від такого у контрольній групі станом на 180 хвилину - $1,29 \pm 0,07 \text{ мкг/г}$ ($p < 0,05$). Блокування щурам під впливом налоксону опіатних антибольових (стрес-лімітуючих) механізмів зумовило появу в них ви-

раженої ексудативної запальної реакції в пошкоджених кінцівках. Вже через 60 хвилин приріст об'єму лапок досяг $50,1 \pm 4,3 \%$ й надалі прогресивно збільшувався до $141,2 \pm 3,5 \%$ аж до завершення експерименту. Це супроводжувалось стійким зниженням больових порогів у тварин цієї групи - від $49,5 \pm 3,3 \text{ г/см}^2$ (60 хвилини) до $31,7 \pm 2,8 \text{ г/см}^2$ (180 хвилини) (рис. 2).

Вміст гістаміну був також постійно високим: станом на 60 хвилину - $1,25 \pm 0,09 \text{ мкг/г}$, на 180 хвилину - $2,63 \pm 0,1 \text{ мкг/г}$ ($p < 0,001$) (рис.3).

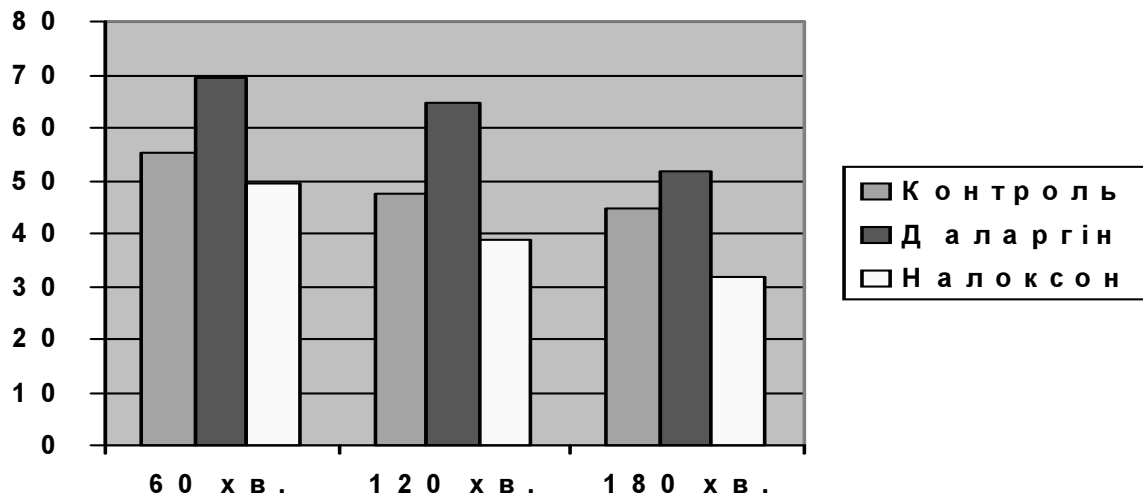


Рис. 2. Зміни больової чутливості у піддослідних тварин упродовж експерименту.

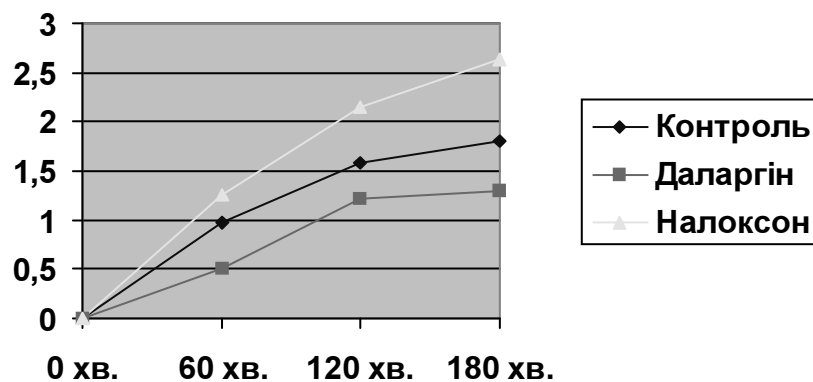


Рис. 3. Динаміка вмісту гістаміну в уражених тканинах піддослідних тварин

Висновок

Проведені експериментальні дослідження виявили здатність даларгіну гальмувати розвиток ексудативної фази гострого запального процесу. Препарат при цьому зменшує вміст гістаміну в уражених тканинах та значно знижує больову реакцію.

Перспективи подальших досліджень

Наведені у статті результати досліджень є підставою для вивчення в умовах клініки ефективності поєднаного застосування даларгіну й анальгетиків із різним механізмом дії на больовий синдром у хірургічних хворих.

Література. 1. Антиоксидантная эффективность даларгина в комплексном лечении детей с врожденными расщелинами неба на догоспитальном этапе и в раннем послеоперационном периоде / П.И. Ткаченко, И.П. Кайдашев, Е.В. Гуржий, [та ін.] // Український стоматологічний альманах. - 2002. - №3. - С.43-46. 2. Балачевский Б.В. Даларгин - индуцированная модуляция функционально-метаболической активности нейтрофильных лейкоцитов / Б.В. Балачевский, А.Н. Курзанов, А.А. Славинский // Фундаментальные исследования. - 2008. - № 5 - С. 75-77. 3. Гейн С.В. Роль ?-эндорфина в нейроэндокринной регуляции функций иммунной системы: автореф. дис. на сискание науч. степени доктора мед. наук: спец. 14.00.36 "Аллергология и иммунология" / С.В. Гейн. - Пермь, - 2007. - 34 с. 4. Добрякова Э.А. Даларгин - компонент анесте-

зиологического обеспечения брюшнополостных операций у больных высокой степени операционно-анестезиологического риска: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / Э.А. Добрякова. - Москва. - 2005. - 19 с. 5. Доленко О.Б. Застосування поліпептидного препарату даларгіну у дітей з незрощеними піднебіння на догоспітальному етапі і в ранньому післяопераційному періоді: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматологія" / О.Б. Доленко. - Полтава. - 2005. - 20 с. 6. Дониц С.Г. Клинико-экспериментальное обоснование применения даларгина в анестезиологии: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / С.Г. Дониц. - М., 1990. - 19 с. 7. Капустинская Н.Б. Комбинированная анестезия в детской стоматологической практике : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / Н.Б. Капустинская. - Новосибирск, 2005. - 19 с. 8. Кассир Н.Н. Влияние даларгина и иммуномодуляторов на стресс-протекторную систему и неспецифическую резистентность больных при общей анестезии: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / Н.Н. Кассир. - Ростов-на-Дону, 2006. - 20 с. 9. Клименко Н.А. Патогенетическое обоснование возможности применения лигандов и блокаторов опиоидных рецепторов при воспалении / Н.А. Клименко, Е.Ю. Литвиненко, В.В. Золотухин // Харківська хірургічна школа. - 2009. - № 3.1 (35). - С. 270-274. 10. Клименко Н.А. Роль опиоидных пептидов в реакции тучных клеток очага воспаления / Н.А. Клименко, В.А. Перин // Медицина сьогодні і завтра. - 2010. - № 2-3. - С. 28 - 35. 11. Міщенко М.В. Місцеве застосування низькомолекулярних регуляторних пептидів в лікуванні гнійних ран / М.В. Міщенко // Шпитальна хірургія. - 2000. - № 2. - С.139-143. 12. Мокрик О.Я. Експериментальне вивчення

впливу даларгіну на реакцію тканинних базофілів вогнища запалення /О.Я. Мокрик, І.Я. Голос // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2012.- Т. 10., № 1.- С.16 - 20.
13. Николаев А.В. Отечественный препарат даларгин и его использование в онкологии /А.В. Николаев, В.Д. Слепушкин // Будьте Здоровы.- 2000. - С.14-16.
14. Фаражалла А.І. Вплив препарату регуляторного поліпептиду даларгіну на стан міокарду у хворих на ревматоїдний артрит / А.І. Фаражалла, В.М. Ждан // Український ревмат. журнал. - 2005. - Т.19, №1. - С. 57-59.
15. Хиновкер В.В. Применение эпидуральной анестезии в сочетании с нейропептидами и нестероидными противовоспалительными препаратами для обезболивания пациентов после оперативного лечения сколиоза: автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.37 "Анестезиология и реаниматология" / В.В. Хиновкер. - Екатеринбург, 2007. - 19 с.
16. Randall L.O. /A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. //Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. - 1957. - Vol.111. - P. 409-419.
17. Di Rosa M., Giround J.P., Willoughby D.A. // J. Pathol. - 1971. - Vol. 104, №15. - P. 29.

ИЗУЧЕНИЕ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА ВЛИЯНИЯ ДАЛАРГИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ГИСТАМИНА В ОЧАГЕ ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ И БОЛЕВУЮ РЕАКЦИЮ

О.Я. Мокрик, В.М. Горицкий

Резюме. Была поставлена цель исследовать в условиях эксперимента влияние синтетического аналога энкефалина-даларгина на содержание гистамина в очаге острого воспаления и болевую реакцию. Экспериментальные исследования проведены на 90 беспородных крысах. Острый асептический воспалительный процесс воссоздавали с помощью субплантарного введения в заднюю лапу грызунов 0,1 мл 1 % раствора каррагинена, болевую реакцию

у животных определяли по методу Randall - Selitto. Выявлена способность даларгина тормозить развитие экссудативной фазы острого воспалительного процесса. Препарат при этом уменьшает содержание гистамина в пораженных тканях и снижает болевую реакцию.

Ключевые слова: даларгин, острое воспаление, гистамин, болевая реакция.

STUDYING DALARGIN INFLUENCE ON HISTAMINE CONTENTS IN THE OF ACUTE INFLAMMATION AND PAIN REACTION

O.Y. Mokryk, V.M. Gorytsky

Abstract. The purpose of the research was to explore the influence of enkephalin's synthetic analogue dalargin on histamine contents in the focus of acute inflammation and pain reaction experimentally. Experiments were conducted on 90 nonpedigreed rats. Acute aseptic inflammation was reproduced by means of a subplantary injection of 0,1ml 1% caragenine solution in rats' hind paw, reaction to pain was determined by Randall - Selitto method. It has been found that dalargin can inhibit the development of acute inflammation exudative phase, herewith decreasing histamine contents in damaged tissues and depressing pain reaction.

Key words: dalargin, acute inflammation, histamine, reaction to pain.

Danilo Halytsky Lviv National Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49).-P.121-124.

Надійшла до редакції 01.09.2014

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© О.Я Мокрик, В.М. Горицький, 2014

УДК 616.12-008.331.1:616-055.2:615.272.6

В.В. ПетровськаВінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ
ПОКАЗНИКИ МІОКАРДА В ЖІНОК,
ХВОРИХ НА НЕУСКЛАДНЕНУ
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З РІЗНИМИ
ГЕНОТИПАМИ ГЕНА ПЕРОКСИСОМ
ПРОЛІФЕРАТОР-АКТИВУЮЧОГО
РЕЦЕПТОРА ГАММА2**

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, пероксисом проліфератор активуючий рецептор- $\gamma 2$, гіпертрофія лівого шлуночка.

Резюме. Гіпертонічна хвороба (ГХ) належить до мультифакторіальних захворювань, у виникненні якого задіяний складний генетичний механізм. З метою вивчення асоціації поліморфізму гена ППАР- $\gamma 2$ та показників внутрішньосерцевої гемодинаміки і структури міокарда в жінок постменопаузного віку з неускладненою ГХ було обстежено 101 жінку з гіпертонічною хворобою I та II стадії та 80 практично здорових жінок відповідного віку. Встановлено, що в осіб, які успадкували алель Ala, частіше, розвивається гіпертонічна хвороба, однак у носіїв генотипу Pro/Pro гена ППАР- $\gamma 2$ спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання у відношенні негативних зсувів показників гемодинаміки.

Вступ

В Україні на гіпертонічну хворобу (ГХ) страждає більше 12 мільйонів осіб, що становить близько 30% дорослого населення [2]. На думку дослідників, етіопатогенетичну основу ГХ складають функціонально ослаблені варіанти деяких генів (так звані "гени схильності"), ефект яких реалізується на тлі впливу негативних соціальних факторів і умов зовнішнього середовища [1]. У зв'язку з цим значна увага приділяється вивченню однонуклеотидного поліморфізму (SNPs) різних генів, які можуть брати участь в регуляції артеріального тиску (АТ). Саме тому, досліджується поліморфізм пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів- $\gamma 2$ (ППАР- $\gamma 2$). Їх активація забезпечує регулювання концентрації біологічно активних речовин, що впливають на тонус судин і відповідно рівень артеріального тиску та, зокрема, визначають опосередковано процес експресії генів, що кодують рецептори до ангіотензину II [4].

Найбільш частим варіантом поліморфізму гена ППАР- $\gamma 2$ є заміна цитозину на гуанін в 12-му кодоні екзона В, що призводить до заміни проліну на аланін у молекулі рецептора (Pro12Ala поліморфізм) [5].

Вивченню поширеності поліморфізму гена ППАР- $\gamma 2$ в осіб з кардіологічною патологією в Україні присвячені поодинокі дослідження, зокрема, серед мешканців Полтави [8], Буковини [6] та Вінниччини [7]. Слід зазначити, що переважна більшість досліджень проводилось

© В.В.Петровська, 2014

без визначення вікового діапазону, а також в об'єднаних групах чоловіків і жінок.

Мета дослідження

Вивчити асоціацію поліморфізму гена ППАР γ -2 та показників внутрішньосерцевої гемодинаміки і структури міокарда в жінок постменопаузного віку з неускладненою ГХ, мешканок Вінницької області.

Матеріал і методи

Обстежено 101 жінку, хвору на ГХ, віком від 45 до 65 років мешканок Вінницької області. Серед них виділено 2 групи залежно від добового профілю АТ та наявності ознак уражень організм-мішеней. I група - 51 жінка, хвора на ГХ I стадії. Середній вік - 57,33 \pm 0,52 років. Тривалість захворювання складала в середньому 4,70 \pm 0,41 років. II група - 50 жінок, хворих на неускладнену ГХ II стадії. Середній вік - 56,46 \pm 0,50 років. Тривалість гіпертонічного анамнезу становила 7,12 \pm 0,34 років, що є вірогідно довше, ніж при ГХ I. Контрольна група сформована із 80 жінок без будь-яких серцево - судинних захворювань, обструктивного захворювання легень і без патології ендокринної системи в анамнезі та на момент дослідження. Середній вік - 57,49 \pm 0,48 років.

Відбір проводився на підставі детального збору анамнезу та по результатам обстеження з використанням стандартних клінічних, лабораторних та інструментальних методів. Діагноз ГХ був установлений відповідно з діючими Реко-

мендаціями з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. Стадію ГХ виділяли на підставі результатів добового моніторингу АТ, ЕКГ та ЕхоКГ. Як критерії використовувалися наступні показники: велика варіабельність АТ, як показника значної лабільності АТ, індекс часу вище 40%, значний ранковий підйом систолічного артеріального тиску (САД) порівняно з нічними показниками (> 25-30 мм рт. ст.).

Для генетичного дослідження відбирали проби цільної крові, стабілізованої цитратом натрію, які до тестування зберігали при -20С. Генотипування проводилося методом полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР) шляхом виділення геномної ДНК з лейкоцитів венозної крові. Дослідження проводились у вищому державному навчальному закладі "Українська медична стоматологічна академія" (м.Полтава) під керівництвом проф. Кайдашева І.П.

Відповідність розподілу частот генотипів у досліджуваній популяції рівновазі Харді-Вайнберга перевіряли за допомогою програмного каль-

кулятора "Випадок-контроль" (http://gen-exp.ru/calculator_or.php). Оцінку параметрів системної та внутрішньосерцевої гемодинамики проводили за допомогою УЗД серця, яке виконувалось на ехокардіографі Sim 5000-Plus. Статистичний аналіз матеріалу виконували за допомогою стандартних методів із застосуванням пакета прикладних програм Statistica 6,0.

Обговорення результатів дослідження

За отриманими даними розподіл частот генотипів гена ППАР- γ 2 серед жінок постменопаузного віку, хворих на ГХ відповідав рівновазі Харді-Вайнберга. Для полегшення аналізу в групах хворих на ГХ, так само, як і в контрольній групі, осіб-носіїв генотипів, що носять алель Ala (Pro/Ala та Ala/Ala), було вирішено об'єднати в одну групу - носіїв алелю Ala.

При аналізі розподілу генотипів гена ППАР- γ 2 у мешканок Вінницької області, хворих на гіпертонічну хворобу, було виявлено ряд особливостей у порівнянні з практично здоровими жінками (табл.1).

Таблиця 1

Вміст L-аргініну, продуктів ПОЛ, МСМ у венозній крові та нітратів у сечі хворих із повторним ішемічним інсультом у гострому періоді (M \pm m)

Група	Носії генотипу Pro/Pro	Носії алеля Ala	p
1.Контрольна група (n=80)	85% (n=68)	15% (n=12)	P _{II-I} <0,01
2.Група хворих на ГХ I (n=51)	67% (n=34)	33% (n=17)	P _{II-I} <0,05
3.Група хворих на ГХ II (n=50)	70% (n=35)	30% (n=15)	P _{II-I} <0,05

p - вказано у випадку наявності достовірних розбіжностей. P₂₋₁<0,01 P₃₋₁<0,01

Серед хворих на ГХ I стадії генотипи розподілилися наступним чином: генотип Pro/Pro у 34 осіб (67%), носії алелю Ala - 17 осіб (33%), тобто в цій групі достовірно рідше зустрічаються носії алелю Ala.

Серед хворих на ГХ II стадії генотип Pro/Pro мають 35 осіб (70%), носії алелю Ala - 15(30%). Тобто серед групи осіб хворих на ГХ II також достовірно рідше зустрічаються носії алелю Ala.

Серед жінок постменопаузного віку, хворих на неускладнену ГХ, порівняно з практично здоровими особами, вірогідно рідше зустрічається генотип Pro/ Pro (68% проти 85%; p<0,01). Тобто, у хворих на ГХ I, ГХ II стадії при порівнянні з контрольною групою частота виявлення генотипу Pro/Pro була меншою.

Дані літератури відносно генотипів успадкування поліморфних варіантів генів ППАР- γ (γ 1- γ 3) та його внесок у ймовірність виникнення ГХ

вказують на необхідність скринінгового обстеження практично здорових осіб та хворих на ГХ, що дозволить більш точно виокремити групи ризику розвитку ГХ (для визначення заходів первинної профілактики) та попереджувати прогресування даної недуги.

За допомогою калькулятора випадок-контроль було визначено можливість захворіти на ГХ серед жінок-носіїв різних алелей гена ППАР- γ 2. Встановлено, що з вірогідністю 95% у носіїв алелю Ala ризик виникнення ГХ I стадії в 1,76 раза вищий ніж у носіїв генотипу Pro/Pro. Можливість розвитку ГХ II стадії у практично здорових жінок і у жінок хворих на ГХ I стадії носіїв алелю Ala в 1,33 раза вища ніж у носіїв генотипу Pro/ Pro (вірогідність 95%).

Тобто, у осіб, що успадкували алель Ala серед жінок постменопаузного віку мешканок Вінницької області, частіше розвивається

гіпертонічна хвороба.

Подібні дослідження проводились і в інших регіонах України - Полтаві [8] та Буковині [6], однак не виділялись окремо групи за статевими ознаками. У буковинців було встановлено, що Ala/Ala генотип зустрічається в 2,7 раза частіше, а Pro/Pro генотип - в 1,3 раза рідше серед здорових осіб, порівняно з хворими на есенціальну АГ [6]. На Вінниччині було встановлено, що успадкування алелю Pro гена ППАР- γ 2 у жінок післяменопаузного віку, хворих на ГХ II стадії асоціюється з розвитком процесів ремоделювання у бік зростання маси міокарда ЛШ та порушення його діастолічної функції [7].

Вивчення зв'язку між поліморфізмом гена ППАР- γ та розвитком ГХ проводилося серед різних популяцій. Встановлена асоціація алелю Ala з розвитком ГХ для корейок [9] та росіян [3]. Разом з цим, дослідники наводять протилежні дані, які свідчать, у більшості випадків, на користь, асоціації алелю Pro з артеріальною гіпертензією, зокрема, у жителів Іспанії [10].

Таке розмаїття результатів можна пояснити не лише расовими особливостями генотипу, оскільки навіть у межах України існують відмінності у частоті розподілу генотипів ППАР- γ 2. Очевидно, має значення дизайн дослідження: вік та стать осіб, що стали його учасниками, особливості та важкість захворювання в обстежуваних суб'єктів. Ці аспекти необхідно враховувати при трактуванні результатів подібних досліджень.

На наступному етапі дослідження порівнювали величини структурно-функціональних показників міокарда та стану системної гемодинаміки у хворих на ГХ із різним генотипом гена ППАР- γ 2 (табл.2).

У пацієнтів з ГХ I стадії носіїв генотипу Pro/Pro іКСР та КСО виявилися більшими, ніж у носіїв алелю Ala. У носіїв алелю Ala Е/А достовірно вище ніж у носіїв генотипу Pro/Pro. Інших суттєвих відмінностей показників, що характеризують трансмітральний кровотік та діастолічну функцію лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на ГХ I стадії не виявлено. На відміну від пацієнтів із ГХ I стадії у групі хворих на ГХ II стадії, патологічні зміни стосуються як структурних, так і функціональних показників міокарда ЛШ. Зокрема, носійство генотипу Pro/Pro при ГХ II стадії асоціює зі збільшенням іКСР, іКСР, КДО, КСО, ТМШП, ТЗСЛШ та більшим іММЛШ ($p < 0,05$). У хворих на ГХ II стадії носіїв алелю Ala Е/А достовірно вища.

Тобто, спостерігається цікава особливість: не зважаючи на те, що у носіїв генотипу Pro/Pro менший ризик розвитку ГХ, у них спосте-

рігається більш важкий перебіг захворювання у відношенні негативних зсувів показників гемодинаміки.

Отримані дані в цілому співзвучні з результатами, що були отримані при дослідженні структурно-функціональних показників міокарда у чоловіків та жінок, представників буковинської популяції [7]. Вчені встановили, що успадкування алелю Pro гена ППАР- γ 2 асоціює з вищими показниками маси міокарда ЛШ (ММЛШ) та іММЛШ не залежно від статі.

Висновки

1. Успадкування алелю Ala гена ППАР- γ серед жінок постменопаузного віку, мешканок Вінницької області, асоціює з більш високою ймовірністю розвитку гіпертонічної хвороби.

2. У носіїв генотипу Pro/Pro менший ризик розвитку гіпертонічної хвороби, однак, у них спостерігається більш важкий перебіг захворювання у відношенні зсувів показників геодинаміки та структурних змін міокарда лівого шлуночка.

Перспективи подальших наукових досліджень полягають у тому, що визначення генотипу гена ППАР- γ 2 дозволяє передбачити розвиток та варіант перебігу гіпертонічної хвороби.

Література. 1. Гендерные отличия влияния полиморфизма AGT174 (C>T) на функции органов и систем организма больных гипертонической болезнью и хронической формой ИБС / А.М. Дигач, М.Ю. Котловский, О.С. Котловский [и др.] // *Фундаментальные исследования*. - 2012. - № 7. - С. 88-91. 2. Коваленко В. М. Динаміка стану здоров'я на-роду України та регіональні особливості: Аналітично-статистичний посібник/ В.М. Коваленко, В.М. Корнацький. - К., 2012. - 212 с. 3. Минушкіна Л.О. Генетические факторы при гипертонической болезни: связь с особенностями течения, развитием осложнений, эффективностью терапии: автореф. дис. на соискание уч. степени док. мед. наук: спец. 14.00.06 "Кардиология" / Л.О. Минушкіна. - М., 2008. - 48 с. 4. Расин М.С. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом-гамма, их роль в атерогенезе и развитии артериальной гипертензии / М.С. Расин, И.П. Кайдашев, А.М. Расин // *Укр. Кардіол. ж.* - 2006. - №4. - С. 106-113. 5. Расин О.М. Роль рецепторів, які активують проліферацію пероксисом-гамма, в регуляції функції та апоптозу моноцитів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.08 "Імунологія та Алергологія" / О.М. Расин. - Донецьк, 2008. - 20 с. 6. Сидорчук Л.П. Частота поліморфізму генів ангіотензинперетворювального ферменту (I/D), рецептора ангіотензину II першого типу (A1166C), ендотеліальної NO-синтази (T894G), рецептора PPAR- γ 2 (Pro12 Ala), 1-адрено-рецептора (Arg389Gly) у хворих на артеріальну гіпертензію у західно-українській популяції (Буковина) / Л.П. Сидорчук, К. М. Амосова // *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики (Збірник наукових праць)*. - 2009. - Випуск 16. - С. 346-362. 7. Спадковий поліморфізм пероксисом проліфератор-активуючих рецепторів- γ у жінок постменопаузального віку, хворих на гіпертонічну хворобу II стадії, мешканок Вінницької області / Г.В. Вільчинський, О.О. Сакович, О.О. Сінгх [и др.] // *Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених (17-18 квітня 2012 р.)*. - м. Вінниця: Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова - 2012. - С. 17. 8. Частота Pro12Ala поліморфізму гена PPAR-

Таблиця 2

Показники системної гемодинаміки та структурно-функціональних параметрів лівого шлуночка серед жінок з різними генотипами ПШАР- γ , (M \pm m)

Групи	ІКДР	ІКСР	ТЗСЛШ см	ТМШШ см	КДО мл	КСО мл	ІММЛШ г/м ²	Е/А	IVRT, мс
Контрольна група (n=80)	1. Носії генотипу P ₁₀ /P ₁₀ (n=69)	1,59 \pm 0,02	0,94 \pm 0,01	0,94 \pm 0,01	88,93 \pm 1,52	31,85 \pm 0,81	86,47 \pm 0,98	1,51 \pm 0,04	76,72 \pm 0,99
	2. Носії алелю Ala (n=32)	1,38 \pm 0,07	0,92 \pm 0,02	0,91 \pm 0,02	86,21 \pm 5,28	29,48 \pm 2,36	81,35 \pm 5,55	1,73 \pm 0,75	75,50 \pm 1,91
Жінки хворі на ГХ I ст. (n=51)	3. Носії генотипу P ₁₀ /P ₁₀ (n=34)	1,81 \pm 0,03	0,99 \pm 0,01	1,01 \pm 0,01	92,85 \pm 1,45	44,86 \pm 0,75	97,09 \pm 1,81	1,46 \pm 0,05	105,15 \pm 3,54
	4. Носії алелю Ala (n=17)	2,51 \pm 0,05	0,99 \pm 0,01	1,02 \pm 0,01	95,93 \pm 1,85	39,72 \pm 1,91	101,00 \pm 2,40	1,68 \pm 0,08	82,78 \pm 3,77
Жінки хворі на ГХ II ст. (n=50)	5. Носії генотипу P ₁₀ /P ₁₀ (n=35)	2,67 \pm 0,04	1,18 \pm 0,01	1,22 \pm 0,01	117,03 \pm 2,88	45,61 \pm 1,53	149,27 \pm 4,57	0,73 \pm 0,06	98,37 \pm 2,52
	6. Носії алелю Ala (n=15)	2,51 \pm \pm 0,06	1,13 \pm 0,02	1,17 \pm 0,02	102,27 \pm 4,55	37,88 \pm 1,12	126,82 \pm 6,06	0,98 \pm \pm 0,09	99,67 \pm 0,98
p - вказано у вигляді наявності достовірних розбіжностей (p < 0,05)	P ₆₋₅	P ₆₋₅	P ₆₋₅	P ₆₋₅	P ₅₋₃	P ₆₋₅	P ₆₋₅	P ₅₋₆	P ₅₋₃
	P ₅₋₁	P ₄₋₃	P ₅₋₃	P ₅₋₃	P ₅₋₁	P ₄₋₃	P ₅₋₃	P ₄₋₃	P ₆₋₂
	P ₅₋₃	P ₃₋₁	P ₃₋₁	P ₃₋₁	P ₆₋₅	P ₃₋₁	P ₃₋₁	P ₂₋₁	P ₅₋₁
		P ₄₋₂	P ₄₋₂	P ₄₋₂		P ₄₋₂	P ₄₋₂	P ₅₋₃	P ₆₋₄
		P ₆₋₂	P ₆₋₂	P ₆₋₂		P ₅₋₁	P ₆₋₂	P ₆₋₂	
		P ₅₋₁	P ₅₋₁	P ₅₋₁		P ₆₋₁	P ₅₋₁	P ₅₋₁	
		P ₆₋₄	P ₆₋₄	P ₆₋₄			P ₆₋₄	P ₆₋₄	

Примітка: в таблиці вказані лише ті показники системної гемодинаміки та структурно-функціональних параметрів лівого шлуночка між жінками є достовірною відмінністю.

ІКДР – індекс кінцевого диастолічного розміру; ІКСР – індекс кінцевого систолічного розміру; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; ТМШШ – товщина міжшлуночкової перегородки; КДО – кінцевий диастолічний об'єм; КСО – кінцевий систолічний об'єм; ІММЛШ – індекс маси м'язарда лівого шлуночка; Е/А – співвідношення швидкостей раннього та пізнього диастолічного наповнення; IVRT – час ізоволюметричного розслаблення.

gamma2 в украинской популяции и его возможная роль в развитии метаболического синдрома / И.П.Кайдашев, А.М. Расин, О.А. Шлыкова [и др.] // Цитология и генетика. - 2007. - Т.41, №5. - С.43-47. 9. Association of the PPARgamma2 gene Pro12Ala variant with primary hypertension and metabolic lipid disorders in Han Chinese of Inner Mongolia / L. Gao, L. Wang, H. Yun [et al.] // Genet. Mol. Res. - 2010. - Vol. 6. - P. 1312-20. 10. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2-Pro12Ala and endothelial nitric oxide synthase-4a/b gene polymorphisms are associated with essential hypertension / F. J. Rodriguez-Esparragon, J. C. Rodriguez-Perez, A. Macias-Reyes [et al.] // Journal of Hypertension - 2003. - Vol. 21, № 9. - P. 1649-1655.

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
МИОКАРДА У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ
НЕОСЛОЖНЕННОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ С РАЗНЫМИ ГЕНОТИПАМИ
ПЕРОКСИСОМ ПРОЛИФЕРАТОРОМ-
АКТИВИРУЮЩИХ РЕЦЕПТОРОВ ГАММА**

В.В. Петровская

Резюме. ГБ относится к мультифакториальным заболеваниям, в возникновении которой задействован сложный генетический механизм. С целью изучения ассоциации полиморфизма гена ППАР-γ2 и показателей системной, внутрисердечной гемодинамики и структуры миокарда у женщин постменопаузального возраста с неосложненной ГБ было обследовано 101 женщину с гипертонической болезнью I и II стадий и 80 практически здоровых женщин соответствующего возраста. Установлено, что у лиц, унаследовавших аллель Ala, чаще развивается гипертоническая болезнь, однако у носителей генотипа Pro / Pro гена ППАР-γ2 наблюдается более тяжелое течение заболевания в отношении негативных сдвигов показателей гемодинамики.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, пероксисом пролифератором активирующие рецепторы, гипертрофия левого желудочка.

**STRUCTURAL-FUNCTIONAL INDICATORS OF
MYOCARDIUM IN WOMEN WITH UNCOMPLICATED
HYPERTENSION WITH DIFFERENT GENOTYPES OF
ZENE PROLIFERATOR PEROXISOME-ACTIVATING
RECEPTORS GAMMA**

V.V. Petrovska

Abstract. Hypertensive disease (HD) belongs to multifactorial diseases, in the occurrence of which involved a complex genetic mechanism. To study the association of gene polymorphisms of PPAR-γ2 and indicators of systemic, intracardiac hemodynamics and myocardial structure in postmenopausal age women with uncomplicated essential hypertension 101 women with the first and second stages of hypertension and 80 healthy women of similar age were examined. It has been established that in individuals who have inherited allele Ala hypertension develops more frequently, but in the carriers of genotype Pro / Pro gene PPAR-γ2 more severe course of the disease in relation to negative shifts of hemodynamics indices is observed.

Key words: hypertension, peroxisome proliferator activating receptor, left ventricular hypertrophy.

**Vinnitsa National Medical University named
after M.I. Pirogov**

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.125-129.

Надійшла до редакції 10.09.2014

Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.

© В.В.Петровська, 2014

УДК 616.61-031.65-089

О.О. ПідмурнякУрологічне відділення обласної лікарні,
м. Хмельницький**АЛГОРИТМ ФОРМУВАННЯ ДОСТУПУ
ПРИ РЕТРОПЕРИТОНЕОСКОПІЧНИХ
ВТРУЧАННЯХ НА ВЕРХНІХ СЕЧОВИХ
ШЛЯХАХ****Ключові слова:** малоінвазивна
урологія, лапароскопічні операції,
операційний доступ, кісти нирок,
пухлини нирок.**Резюме.** У статті наведені результати діагностичного алгоритму та впровадження у практику малоінвазивних урологічних операцій при кістах та пухлинах нирок у порівнянні з даними відкритих урологічних операцій. Описана методика виконання ендовідеохірургічних операцій з використанням лапароскопічного та ретроперитонеального доступу. Показані клінічні переваги малоінвазивних методик.**Вступ**

Добре відомо, що створення зручного і безпечного операційного доступу до заочеревинних органів в значній мірі зумовлює успіх проведення основного етапу операції, зменшує ризик виникнення ускладнень та створює умови до їх подолання в разі появи. Урологічні ЕВХ методики мають переваги перед відкритими втручаннями у більшій варіабельності створення доступу в залежності від виду патології та особливостей пацієнта. Вибір доступу залежить від виду операції, статури пацієнта і навичок хірурга. Правильний вибір місця розташування портів для лапароскопу, маніпуляційних інструментів та допоміжних матеріалів сприяє успішному проведенню найскладніших за технікою та об'ємом операцій [1, 2, 3].

При проведенні ЕВХ операцій обов'язково слід дотримуватися основних засад не тільки формування доступу. Порушення алгоритму, техніки маніпуляцій з троакарами, втрата орієнтації в операційній рані можуть перетворити оперативне втручання з гладким перебігом у важку процедуру з багатьма перешкодами та серйозними наслідками [4, 5].

Незалежно від вибору ЕВХ методики, дискусійним є питання передопераційної та інтраопераційної навігації, формування операційного доступу та розрахунок точок позиціонування портів [6, 7].

Мета дослідження

Проаналізувати критерії вибору типу операційного доступу та алгоритму його виконання при ЕВХ втручаннях з приводу урологічної патології нирок та верхніх сечовивідних шляхів.

Матеріал і методи

У роботі аналізувалися дані, отримані в 92 пацієнтів, які лікувалися в урологічному відділенні

Хмельницької обласної лікарні в період 2011-2013 рр. з приводу пухлин та кіст нирок з використанням ендовідеохірургічних методик з ретроперитонеальним доступом. Встановлення особливостей патологічного процесу та місця його розташування досягалося візуалізацією вогнищ. Ультразвукове дослідження виконувалося на апараті Toshiba NEMIO XQ, з датчиками: лінійний 7,5 МГц та секторальний на 3,75 МГц. Апарат оснащений силовим, кольоровим доплером. Комп'ютерну томографію (КТ) виконували на мультиспіральному томографі Toshiba з контрастуванням. Сканування проводилося в артеріальну та кортико-медулярну фазу від діафрагми до гребеня здухвинної кістки. Для трьохвимірної реконструкції використовували дані отримані в кортико-медулярну фазу. Отримані результати оброблялися методами варіаційної статистики з використанням програми Statistica 6,0 (StatSoft).

Обговорення результатів дослідження

Органи сечовидільної системи розташовані ретроперитонеально, їх можна досягти прямим шляхом через черевну порожнину і ретроперитонеально. Ретроперитонеальний доступ технічно складніший через відсутність наочних орієнтирів та багатошарову структуру тканин в люмбальній ділянці. З іншого боку він має переваги у меншій травматичності, зменшеному ризику пошкодження органів черевної порожнини, порушення функцій кишечника, ускладнень та кровотеч. Передопераційно пацієнтам проводилася КТ з відповідними морфометричним аналізом структур та ультразвуковим вивченням ділянки доступу із датчиком 7 МГц. Для визначення місць розташування троакарів при плануванні ретроперитонеального доступу використовували дані КТ. Відбувалася побудова трикутника з вершиною у воротах нирки (А) та кутом в 45°- 60°, другим кутом у точці по краю m.quadratus lumborum

та *m. erector spinae* (A1), третім - (A2). Відмічалися на шкірі місця встановлення портів (B1 та B2) (рис.1).

При цьому доступі пацієнт укладався в повну бічну позицію на здоровий бік. Пальпаторно визначався край *m. erector spinae* на середині відстані між *spina iliaca* та 12 ребром. У вибраній ділянці виконували перший розріз довжиною 10 мм по задній аксилярній лінії на 2,0 см нижче 12-го ребра, далі затискачем розшаровували підшкірну жирову клітковину. Наступним кроком перфорували поверхневий листок *f. thoracolumbalis*, проходили по латеральному краю розгинача спини та квадратного м'яза, перфорували глибокий листок *f. thoracolumbalis*, *m. quadratus lumborum*, що дало змогу потрапити в заочере-

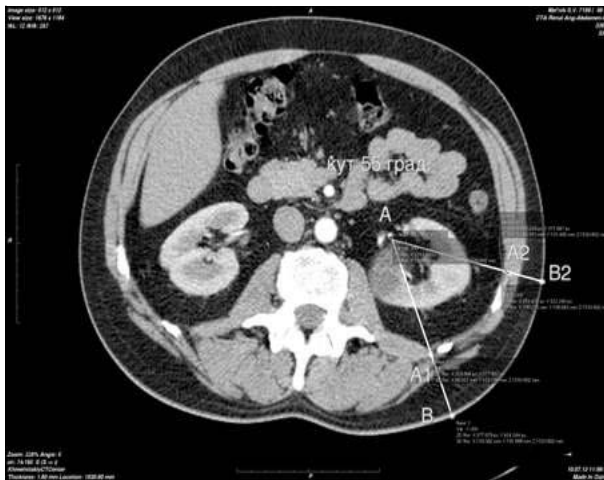


Рис. 1. Розрахунок точок розташування троакарів на шкіру при ретроперитонеальному доступі

Наступним кроком було підключення інсуфляції вуглекислого газу через заведений троакар у створену порожнину з накладанням пневморетроперитонеуму. Ідентифікувалася передня черевна стінка з щадним виділенням ретроперитонеальної жирової клітковини. Потім встановлювали троакари діаметром 10 мм (по середній аксилярній



Рис.3. Встановлення другого троакара (10 мм) по середній аксилярній лінії

винний простір.

Після створення доступу в заочеревинний простір наступним етапом було формування порожнини шляхом балонної дилатації заочеревинної жирової клітковини. Балонний гумовий дилататор заводили в заочеревинний простір та наповнювали стерильною рідиною до об'єму від 500 до 1000 мл. Наповнення дилататора проводили поступово, щоб вичекати розтягування та зміщення структур і, відповідно, уникнути розриву тканин і ризику кровотечі із судин середнього калібру. Після достатнього наповнення очікували до 5 хв. з метою компресії дрібних судин та зупинки кровотечі з останніх. У сформований первинний доступ в заочеревинний простір вводився перший троакар (рис. 2).



Рис.2. Троакар 10 мм з під'єднаною подачею вуглекислого газу

лінії) та 5 мм (по передній аксилярній лінії) (рис.3-4).

Таким чином, на кінцевому етапі отримувалися порти у зоні максимального оперативного інтересу. Вибрані точки ендоскопічних портів з чіткою можливістю їх співвідношення до орієнтирів скелету, передньої черевної стінки. При



Рис.4. Встановлення третього троакара (5 мм) по передній аксилярній лінії

необхідності, в модель можна включити будь-який суміжний орган та структурні компоненти м'яких тканин. Все це в кінці забезпечувало переваги лапароскопічної технології з малою травматичністю, скороченням перебування в стаціонарі, зменшенням термінів реабілітації хворих й гарним косметичним ефектом.

Висновки

1. Вибір тактики оперативного втручання перш за все залежить від об'єму та локалізації патологічного вогнища.

2. Ретроперитонеальний доступ EBX операцій технічно складніший, але має переваги у меншій травматичності, зменшеному ризику пошкодження органів черевної порожнини, кількості ускладнень та кровотеч.

3. Застосування трьохмірного моделювання на основі КТ дозволяє вибрати оптимальні точки встановлення лапароскопічних портів з чіткою можливістю їх співвідношення до суміжних органів та структур і забезпечення переваг лапароскопічної технології.

Перспективи подальших досліджень

Продовжити накопичення досвіду просторового моделювання та навігації при застосуванні EBX технологій. Розробити чіткі покази та проти-покази до вибору місця формування операційного доступу.

Література. 1. Антонов А.В. Эндовидеохирургия в урологии: терминология, история, показания, возможности, осложнения / А. В. Антонов // Урологические ведомости. - 2012. - Т. 2, № 1. - С. 42-48. 2. Підмурняк О.О. Эндовидеохирургичні втручання у пацієнтів з урологічною онкологічною патологією // Клінічна анатомія опер хірургія. - 2012. - Т.11, №4. - С.104-106. 3. Surgical planning and manual image fusion based on 3D model facilitate laparoscopic partial nephrectomy for intrarenal tumors / Chen Y., Li H., Wu D., Bi K. // World J Urol. - 2013. - PMID: 24337151. 4. Неймарк А. И. Ретроперитонеоскопия в хирургии органов брюшинного пространства: диагностические, лечебные воз-

можности и осложнения ретроперитонеоскопии / А. И. Неймарк, Б. В. Рублевский, В. П. Рублевский // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). - 2009. - Т. 24, № 4-1. - С. 84-86. 5. Bajwa S. Peri-operative renal protection: The strategies revisited / S. Bajwa, V. Sharma // Indian J Urol. - 2012. - Vol. 28(3). - P. 248-255. 6. Емельянов С. И. Применение метода интраоперационной навигации при лапароскопической нефрэктомии / С. И. Емельянов, В. А. Вередченко, Д. Ю. Пушкарь // Эндоскопическая хирургия. - 2009. - № 2. - С.75-77. 7. Three-dimensional reconstruction volume: a novel method for volume measurement in kidney cancer / Durso T.A., Carnell J., Turk T.T., Gupta G.N. // J Endourol. - 2014. - PMID: 24467180.

АЛГОРИТМ ФОРМИРОВАНИЯ ДОСТУПА ПРИ РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА ВЕРХНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЯХ

А.А. Підмурняк

Резюме. В статье приведены результаты диагностического алгоритма и внедрение в практику малоинвазивных урологических операций при кистах и опухолях почек по сравнению с данными открытых урологических операций. Описана методика выполнения эндовидеохирургических операций с использованием лапароскопического и ретроперитонеального доступа. Показаны клинические преимущества малоинвазивных методов.

Ключевые слова: малоинвазивная урология, лапароскопические операции, кисты почек, опухоли почек

THE ALGORITHM OF FORMING APPROACH AT RETROPERITONEAL INTERVENTIONS ON THE UPPER URINARY TRACT

А.А. Pidmurniak

Abstract. In the article the results of the diagnostic algorithm and implementation in practice of low-invasive urologic operations in patients with renal cysts and tumors in comparison with the data of open urological operations were shown. The methods of performance of endovideosurgical operations with laparoscopic and retroperitoneal approach were described. Low-invasive methods advantages were shown.

Key words: low-invasive urology, laparoscopic surgery, surgical access, renal cysts, renal tumors.

Regional Hospital (Khmelnys'kyi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.130-132.

Надійшла до редакції 9.09.2014

Рецензент – проф. О.С. Федорук

© О.О.Підмурняк, 2014

УДК 616.34-008-085-053.5

О. М. Платонова

ДУ "Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України", м. Київ

ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ ШКІЛЬНОГО ВІКУ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКУ СЕРЕДНЬОТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ

Ключові слова: функціональні захворювання кишечника, лікування, діти.

Резюме. Метою роботи була оцінка ефективності розробленого терапевтичного комплексу в дітей шкільного віку з середньотяжким перебігом функціональних захворювань кишечника. Показано, що корекція споживання ферментованих оліго-, ді-, моносахаридів та поліолів, включення агоністів опіоїдних рецепторів, динамічної електронейростимуляції має високу клінічну ефективність при всіх формах ФЗК (90,8%), сприяє нормалізації моторно-евакуаторної функції кишечника, рівня метаболітів мелатоніну, якості життя хворих та зменшує частоту рецидивів (ЗВР = 0,23 (ДІ 95% 0,17-0,29), ЧХПЛ = 4,2 (ДІ 95% 3,4-5,9)).

Вступ

В останнє десятиріччя поширеність захворювань органів травлення в Україні, за даними МОЗ, становить 140-150% і не має тенденції до зменшення. Провідне місце в структурі цих захворювань у дітей різного віку належить функціональним захворюванням (ФЗ), в основі яких лежать порушення моторики шлунково-кишкового тракту (ШКТ)[1-4].

Дослідження проведені вітчизняними і закордонними фахівцями свідчать про переважання серед ФЗ функціональних захворювань кишечника (ФЗК)[1, 2, 5]. Infante Pina D. та співавтори (2013) вказують, що ФЗК зустрічаються в 10-20% дітей шкільного віку. Подібні оцінки поширеності даної патології дають і інші автори [1, 2, 6]. При цьому переважна кількість публікацій у фаховій літературі стосується насамперед синдрому подразненого кишечника (СПК) - найбільш поширеної та добре вивченої нозологічної форми ФЗК [7, 8]. Крім СПК згідно Римських критеріїв III до ФЗК належать: функціональний закреп (ФЗ), функціональна діарея (ФД), функціональний метеоризм (ФМ), функціональне захворювання кишечника нез'ясованого генезу (ФЗНГ) [9].

Актуальність проблеми ФЗК у дітей обумовлена значним поширенням діагностичних помилок, відсутністю уніфікованих діагностичних критеріїв, гіпердіагностикою органічної патології, призначенням надлишкових клініко-інструментальних досліджень, неадекватним обсягом терапії, аж до проведення необґрунтованих оперативних втручань, створенням у пацієнтів та їх батьків уяви про "невиліковну хворобу". У дітей, хворих на ФЗК, зменшуються адаптивні здатності організму, якість життя, в подальшому,

у дорослому віці ФЗК, перенесені у дитинстві, виступають у ролі передумови для виникнення органічної патології органів ШКТ.

Мета дослідження

Оцінити ефективність розробленого диференційованого терапевтичного комплексу в дітей шкільного віку з середньотяжким перебігом функціональних захворювань кишечника.

Матеріал і методи

Під нашим спостереженням за період з 2009 по 2013рр. знаходилось 128 дітей з ФЗК середньої тяжкості віком від 7 до 17 років. Середній вік дітей складав $(11,7 \pm 0,9)$ років. Серед хворих переважали дівчата - 55,8%. Хворі рандомізовано були розподілені на дві групи: I група - основна, яка складалася із 63 дітей (СПК - 29, ФЗ - 19, ФД - 7, ФМ - 5, ФЗНГ - 3 хворих); II група - порівняння, яка включала 65 дітей (СПК - 30, ФЗ - 19, ФД - 7, ФМ - 6, ФЗНГ - 3 хворих). Групи були співставними за структурою визначених у дітей ФЗК та ступенем їх тяжкості.

Для верифікації діагнозу дітям поряд з клінічним проводили лабораторно - інструментальне обстеження, яке включало: клінічний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, копрологічне дослідження, бактеріологічне дослідження калу, УЗД органів черевної порожнини, аноректальну манометрію (за показаннями), ректороманоскопію (колоноскопію за показаннями), іригографію (за показаннями). Ступінь тяжкості ФЗК оцінювали шляхом інтегральної оцінки основних клінічних проявів захворювання. Оцінку характеру випорожнення проводили за Бристольською шкалою.

Якість життя (ЯЖ) пацієнтів оцінювали використовуючи опитувальник MOSSF-36 на початку лікування, після лікування і через 3 місяці після завершення лікування.

Для виявлення особливостей психоемоційного стану дітей з ФЗК тестували за "Анкетами психосоматичної орієнтації", визначали рівень тривожності за тестом "Діагностика невротичних розладів у дітей молодшого й середнього шкільного віку", самооцінку - за методикою Дембо-Рубінштейна.

Вивчення вихідного вегетативного тону проводили за допомогою бальної оцінки симптомів за таблицею "24 стигми". З метою оцінки вегетативної реактивності вивчали око-серцевий рефлекс Ашнера-Даніні. Вегетативне забезпечення діяльності при ФЗК у дітей досліджували за допомогою кліноортостатичної проби.

Додатково всім дітям досліджували концентрацію 6-сульфатоксимелатоніну (6-COMT) в сечі методом імуноферментного аналізу (тест-системи BUHLMANN 6-SMT ELISA, Німеччина). Обстеження у всіх групах дітей проходило у весняно-літній період (із квітня по липень) з метою виключення сезонних коливань рівня даного гормону [10]. Рівень сироваткового серотоніну визначали спектрофотометричним методом при 405 нм (хвиля порівняння 600-650 нм).

Всі діти, що взяли участь у дослідженні, отримували базисну терапію згідно Наказу МОЗ України № 438 від 26.05.2010 "Про затвердження протоколів діагностики та лікування захворювань органів травлення у дітей".

Діти, віднесені до основної групи, отримували модифіковану нами комплексну терапію. Дієтична стратегія додатково включала елімінацію деяких специфічних груп харчових речовин (ферментованих оліго-, ді-, моносахаридів та поліолів) здатних викликати інтестинальні прояви. У хворих виключалися продукти багаті на вільну фруктозу (вишня, горіх, мед), лактозу (молоко, йогурт), фруктани та галактоолігосахариди (пшениця, жито, бобові), поліоли (гриби). Враховуючи наявність виражених моторно-евакуаторних порушень у склад базового лікувального комплексу також включали нормалізатори моторики (агоніст опіоїдних рецепторів - тримебутину малеат) та динамічну електронейростимуляцію з біологічно зворотнім зв'язком (ДЕНС-терапія), яка впливає на функціонування нейромедіаторних систем та ВНС. ДЕНС-терапію призначали дітям основної групи і на етапі реабілітації через три місяці після виписки з метою попередження рецидивів.

Як критерії ефективності лікування викорис-

товували інтенсивність клінічних проявів у балах, порушень моторно-евакуаторної функції кишечника, показники вегетативної регуляції, психоемоційного стану, функціонування серотонінергічних систем, якість життя та наявність рецидивів захворювань протягом катамнестичного спостереження (12 місяців).

Статистична обробка проводилася методами дисперсійного та кореляційного аналізу за допомогою програмного комплексу Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Розраховували відношення шансів, відносний ризик, зниження відносного ризику (ЗВР), показник кількості хворих, яких потрібно пролікувати для одержання 1 випадку додаткового позитивного результату (ЧХПЛ).

Обговорення результатів дослідження

При госпіталізації всі діти мали середньотяжкий перебіг ФЗК. Ступінь тяжкості перебігу ФЗК оцінювали шляхом інтегральної оцінки основних клінічних проявів захворювання, враховували наступні критерії: вираженість больового синдрому та/або дискомфорту, а також відрижки за візуально-аналоговою ранговою 5-бальною шкалою Лікерта, наявність психоемоційних та вегетативних порушень, частота дефекації, вираженість метеоризму та інших симптомів ФЗК.

При ФЗК середньої тяжкості був присутній помірно виражений больовий синдром (1-2 бали за шкалою Лікерта) при нерізно вираженому соматичному дискомфорту. Типовим явищем була відрижка (1-2 бали за шкалою Лікерта), а також помірно виражений синдром вегетативної дистонії у вигляді зниження вегетативної реактивності на тлі стійкої симпатикотонії або парасимпатикотонії. Для цих пацієнтів була характерна підвищена тривожність, загальна слабкість, головний біль, вони скаржилися на підвищену стомлюваність, низьку толерантність до фізичного та/або емоційного стресу. При оцінці показників ЯЖ відзначалося зниження показників за однією з субшкал. Частота дефекації у хворих з діарейним синдромом складала 5-7 разів на добу, що викликало незручності у плані соціального життя, тривалість епізоду порушення моторно-евакуаторної функції кишечника - до 7 днів. Таку саму тривалість мали закрепи у пацієнтів із переважанням костипаційного синдрому. Флатуленція відзначалася до 20 разів на добу, було характерним дистанційне вурчання.

При аналізі клінічної ефективності застосованої схеми лікування встановлено, що запропонований нами в ході виконання роботи диферен-

ційований комплекс лікувальних заходів, який отримували пацієнти основної групи, не тільки мав позитивну дію на перебіг захворювання, але за своєю ефективністю перевищував ефективність загальноприйнятої терапії таких пацієнтів. Про це свідчать, зокрема, дані аналізу динаміки основних синдромів у клінічних групах.

При аналізі динаміки нормалізації випорожнень відзначено, що маніфестація провідного синдрому (закрепу або діареї) після лікування зменшувалася від $(3,3 \pm 0,1)$ балів до $(1,0 \pm 0,1)$ балів в основній групі та від $(3,1 \pm 0,1)$ балів до $(2,6 \pm 0,1)$ балів у групі порівняння ($p < 0,05$). Подібні відмінності спостерігалися й щодо зменшення інтенсивності болювого синдрому в основній групі - від $(2,7 \pm 0,3)$ балів за шкалою Лікєрта на початку лікування і до $(1,3 \pm 0,1)$ балів наприкінці при середньотяжкому перебігу ФЗК. У групі порівняння інтенсивність болювого синдрому зменшилася від $(2,5 \pm 0,3)$ до $(1,8 \pm 0,1)$ балів ($p < 0,05$). У пацієнтів основної групи відбулося зниження вираженості метеоризму від $(1,8 \pm 0,1)$ до $(0,3 \pm 0,04)$ балів та від $(1,9 \pm 0,1)$ до $(1,1 \pm 0,1)$ у пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).

У всіх пацієнтів з ФЗК на фоні проведеного лікування значно зменшилися прояви диспепсичного синдрому ($99,4 \pm 0,6$) % в основній групі та $(89,5 \pm 2,3)$ % - у групі порівняння), відзначено поліпшення апетиту (відповідно, $98,8 \pm 0,8$ % та $96,5 \pm 1,4$ %), збільшення тривалості сну ($97,7 \pm 1,1$) % в основній групі та $(92,4 \pm 2,0)$ % - у групі порівняння), що було розцінено нами, як ознака зменшення функціональних порушень та астено-невротичних реакцій.

Виявлено значний вплив запропонованої нами модифікованої терапії на функціонування вегетативної нервової системи, психоемоційний стан та моторно-евакуаторну функцію кишечника. Так, застосування удосконаленої комплексної терапії при ФЗК дозволило зменшити вираженість тривожних розладів у $(93,3 \pm 1,9)$ % дітей основної групи, та у $(70,9 \pm 3,5)$ % - групи порівняння. При цьому в основній групі суттєве зниження інтенсивності змін психоемоційного фону було досягнуто у $(96,7 \pm 2,3)$ % випадків, тоді як у групі порівняння - лише у $(84,6 \pm 2,7)$ %. Слід зазначити, що у всіх пацієнтів основної групи, внаслідок проведеного лікування із застосуванням ДЕНС-терапії була досягнута нормалізація вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення. Натомість у групі порівняння нормалізація вегетативної реактивності була досягнута у $(83,7 \pm 2,8)$ % випадків, а вегетативного забезпечення - у $(85,5 \pm 2,7)$ %.

Включення в комплексну терапію агоністів

опіоїдних рецепторів дітям основної групи з середньотяжким перебігом ФЗК з вираженими розладами моторно-евакуаторної функції кишечника призвело до суттєвих змін показників аноректальної манометрії. Зокрема, встановлено достовірне зниження тиску в анальному каналі (від $44,4$ мм рт. ст. до $36,2$ мм рт. ст.), зниження порогу рефлекторної чутливості (від $20,5$ мл до $15,0$ мл) та збільшення амплітуди релаксаційного рефлексу внутрішнього анального сфінктера (від $9,1$ мм рт. ст. до $12,4$ мм рт. ст.), зниження порогу повної релаксації внутрішнього сфінктера (від $44,4$ мл до $36,2$ мл) після лікування, що свідчить про нормалізацію тону та рефлекторної активності гладенької мускулатури кишечника. У групі порівняння зниження тиску в анальному каналі відбулося від $45,2$ мм рт. ст. до $38,3$ мм рт. ст., зниження порогу рефлекторної чутливості від $20,3$ мл до $17,2$ мл. Збільшення амплітуди релаксаційного рефлексу внутрішнього анального сфінктера відбулося від $9,6$ мм рт. ст. до $11,8$ мм рт. ст., а зниження порогу повної релаксації внутрішнього сфінктера - від $43,8$ мл до $37,9$ мл. Зазначене демонструє більш значний нормалізуючий вплив щодо регуляції моторно-евакуаторної функції кишечника за рахунок включення агоністів опіоїдних рецепторів.

Варто підкреслити, що поєднане застосування агоністів опіоїдних рецепторів та ДЕНС-терапії більш суттєво впливало на функціонування серотонінергічної системи, так показник екскреції 6-СОМТ з сечею зріс у дітей основної групи після лікування на $(25,2 \pm 0,6)$ % (в групі порівняння - на $(15,4 \pm 0,8)$ %). Відповідно, рівень сироваткового серотоніну зріс після лікування в основній групі на $(15,9 \pm 1,3)$ %, а у групі порівняння - на $(10,2 \pm 1,1)$ % ($p < 0,05$). Подібні зміни можуть пояснюватися нормалізацією післястрессового стану організму, а також реалізацією зворотного негативного зв'язку щодо впливу мелатоніну на нейромедіаторні системи (енкефалін- та ендорфінзалежні), а також його впливом на синхронізацію циркадних ритмів.

Переваги запропонованого комплексу позначились і на якості життя дітей з ФЗК. Після проведеного лікування в основній групі вдалося суттєво покращити показники ЯЖ за всіма шкалами у майже всіх хворих ($97,7 \pm 1,1$) %, а в групі порівняння позитивні зміни ЯЖ були визначені у $(80,8 \pm 3,0)$ % ($p < 0,05$). Найбільш значущі відмінності між основною групою та групою порівняння, спостерігалися за шкалами болю та соціального й фізичного функціонування.

Загалом, відмінні результати лікування ФЗК спостерігали в основній групі у $(88,6 \pm 2,4)$ % хворих, а задовільні - у $(11,4 \pm 2,4)$ %, тоді як у групі

порівняння відмінні результати лікування були досягнуті у $(61,6 \pm 3,7)$ % пацієнтів, а задовільні - у $(38,4 \pm 3,7)$ % ($p < 0,05$).

Подальше спостереження показало, що в основній групі рецидиви захворювання виникли у $(8,6 \pm 2,1)$ % хворих, натомість у групі порівняння - у $(33,7 \pm 3,6)$ % пацієнтів. Таким чином, комплексне лікування дітей з ФЗК з модифікацією дієти, включенням агоністів опіоїдних рецепторів та ДЕНС-терапії дало позитивний клінічний ефект безпосередньо після курсу лікування і у віддаленому періоді та зменшило частоту рецидивів ЗВР = 0,23 (ДІ 95% 0,17-0,29), ЧХПЛ = 4,2 (ДІ 95% 3,4-5,9)).

Висновки

Розроблений комплекс диференційованої терапії у дітей з функціональними захворюваннями кишечника середньотяжкого перебігу шляхом корекції споживання ферментованих оліго-, ді-, моносахаридів та поліолів, включенням агоністів опіоїдних рецепторів з нормалізуючою дією на моторно-евакуаторну функцію кишечника, динамічної електронейростимуляції з біологічно зворотнім зв'язком показав високу клінічну ефективність при всіх формах ФЗК (90,8 %), сприяв нормалізації моторно-евакуаторної функції кишечника, рівня метаболітів мелатоніну, якості життя хворих та зменшенню частоти рецидивів (ЗВР = 0,23 (ДІ 95% 0,17-0,29), ЧХПЛ = 4,2 (ДІ 95% 3,4-5,9)).

Перспективи подальших досліджень

При здійсненні лікувально-профілактичних заходів при різних клінічних формах ФЗК у дітей доцільно слід враховувати тяжкість перебігу і застосовувати комплексний диференційований підхід та вивчити їх ефективність у підлітків та юнаків.

Література. 1. Справочник детского гастроэнтеролога / под ред. проф. Денисовой М. Ф., проф. Шадрин О. Г. // Справочник врача "Детский гастроэнтеролог". - 2-е изд., перераб. и дополн. - К.: ООО "Доктор-Медиа", 2011. - 350 с. 2. Детская гастроэнтерология: руководство для врачей / под ред. проф. Н. П. Шабалова. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. - 736 с. 3. Гастроэнтерология детского и подросткового возраста (избранные вопросы) / О. С. Третьякова, Г. В. Бекетова, С. С. Вовк [и др.] / Под ред. С. С. Казак. - К., 2006. - 260 с. 4. Faure C. Pediatric Neurogastroenterology: Gastrointestinal Motility and Functional Disorders in Children (Clinical Gastroenterology) / C. Faure, C. Di Lorenzo, N. Y. Thapar // Humana Press, 2013. - 555 p. 5. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent / A. Rasquin, C. Di Lorenzo, D. Forbes [et al.] // Gastroenterology. - 2006. - Vol. 130 (5). - P. 1527-1237. 6. Functional bowel disorders / G. F. Longstreth, W. G. Thompson, W. D. Chey et al. // Gastroenterology. - 2006. - № 130. - P. 1480-1491. 7. Шадрин О. Г. Досвід моніторингу поширеності синдрому подразненого кишечника серед дитячого населення України / О. Г. Шадрин, О. М. Платонова // Современная педиатрия. - 2013. - № 4 (52). - С. 84-87. 8. Irritable bowel syndrome

symptoms among German students: prevalence, characteristics, and associations to somatic complaints, sleep, quality of life, and childhood abdominal pain / M. D. Gulewitsch, P. Enck, M. Hautzinger, A. A. Schlarb // Eur J Gastroenterol Hepatol. - 2011. - Vol. 23 (4) - P. 311-316. 9. Drossman D. A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III / D. A. Drossman // Process. Gastroenterology. - 2006. - Vol. 130. - N. 5. - P. 1377 - 1390. 10. Шадрин О. Г. Добовий паттерн секреції та метаболізм мелатоніну у дітей з синдромом подразненого кишечника / О. Г. Шадрин, О. М. Платонова // Педиатрія, акушерство і гінекологія. - 2012. - № 6 (454). - С. 25-27.

ЛЕЧЕНИЕ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ КИШЕЧНИКУ СРЕДНЕТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ

Е. М. Платонова

Резюме. Целью работы была оценка эффективности разработанного терапевтического комплекса у детей школьного возраста со среднетяжелым течением функциональных заболеваний кишечника. Показано, что коррекция употребления ферментированных олиго-, ди-, моносахаридов та полиолов, включение агонистов опиоидных рецепторов, динамической электростимуляции имеет высокую клиническую эффективность при всех формах ФЗК (90,8 %), способствует нормализации моторно-эвакуаторной функции кишечника, уровня метаболитов мелатонина, качества жизни больных и уменьшает частоту рецидивов (СОР = 0,23 (ДИ 95% 0,17-0,29), ЧБПЛ = 4,2 (ДИ 95% 3,4-5,9)).

Ключевые слова: функциональные заболевания кишечника, лечение, дети

TREATMENT OF SCHOOL-AGE CHILDREN WITH FUNCTIONAL BOWEL DISEASE OF MODERATE SEVERITY

O. M. Platonova

Abstract.

Purpose. The purpose of the research works was to assess the efficiency of the developed therapeutic complex in school age children with moderate severity of functional bowel disease.

Research Methods. During the period from 2009 to 2013. 128 children with moderately severe FBD aged 7 to 17 years were under observation. Average age of children was $(11,7 \pm 0,9)$ years. Girls predominated among patients - 55,8 %. Using randomization patients according to are treatment were divided into two groups: I group-basic, which consisted of 63 children; group II - a comparison that included 65 children. Intensity scores of clinical manifestations in scores, disorders of motor-evacuation of the bowel function, indicators of autonomic regulation, emotional state, functioning serotonergic systems, quality of life and the presence of relapses were used as criteria efficacy of the treatment.

Results. The degree of FBD severity was evaluated by integrated assessment of major clinical manifestations of the disease. A significant impact of our proposed modified therapy on the functioning of the autonomic nervous system, psycho-emotional state and motor-evacuation function of the intestine was approved. The combined application of opioid receptors agonists and dynamic electroneurostimulation (DENS-therapies) caused more significant impact on the functioning of serotonergic system, so, the rate of excretion of 6-SOMT with urine excretion increased in children of the main group after treatment at $(25,2 \pm 0,6)$ %.

After treatment in the basic group we succeeded to improve significantly the indices of QL in all scales in almost all patients $(97,7 \pm 1,1)$ %, and in the group of comparison improvements in QL were identified $(80,8 \pm 3,0)$ % ($p < 0,05$). The most signifi-

cant difference between the basic core group and the group of comparison were observed on the scales of pain and physical and social functioning.

Overall, excellent treatment results were observed in the group under study in $(88,6 \pm 2,4)$ % of patients, and satisfactory - in $(11,4 \pm 2,4)$ %, while in the group of comparison excellent results were achieved in the treatment $(61,6 \pm 3,7)$ % of patients, satisfactory - in $(38,4 \pm 3,7)$ % ($p < 0,05$).

Further observation showed that in the group under the study disease relapses occurred in $(8,6 \pm 2,1)$ % of patients, while in the comparison group - in $(33,7 \pm 3,6)$ % patients. Thus, the combined treatment of children with FBD modification of diet, inclusion of prescription of opioid receptors agonists and DENS-therapy had a positive clinical effect immediately after the treatment and in the late period and reduced recurrence rate (RRR = 0,23 (95% CI 0,17-0,29), NNT = 4,2 (95% CI 3,4-5,9)).

Conclusions. It has been shown that the correction of fermented oligo-, di-, monosaccharides and polioles, the inclusion of opioid agonists, dynamic electroneurostimulation has a high clinical efficiency in all forms of functional bowel diseases (90,8 %), promotes normalization of motor-evacuation function of the intestines, the levels of metabolites of melatonin, quality of life of patients and reduce the frequency of relapses (RRR = 0,23 (CI 95% 0,17-0,29), NNT = 4,2 (CI 95% 3,4-5,9)).

Key words: functional bowel disease, treatment, children

Research Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Kyiv

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №3 (49).-P.133-137.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. О.І. Волошин

© О.М. Платонова, 2014

УДК 616.36-002:599.323.4:591.436

Н.А. Рикало,

С.Г. Полінкевич

Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. ПироговаОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ЦИКЛУ
ГЕПАТОЦИТІВ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ
ЗА УМОВ ХРОНІЧНОГО ТОКСИЧНОГО
ГЕПАТИТУ**Ключові слова:** клітинний цикл,
вікові особливості, хронічний
гепатит**Резюме.** У статті представлені дані дослідження, що пов'язано з визначенням вікових особливостей клітинного циклу гепатоцитів у щурів за умов хронічного токсичного гепатиту. Виявлено, що у молодих статевонезрілих та статевозрілих щурів з хронічним токсичним гепатитом відмічається активація захисних механізмів, пов'язаних з посиленням процесів репаративної регенерації, тоді як у групі старих статевозрілих щурів на фоні хронічного токсичного гепатиту відмічається зниження мітотичної активності.**Вступ**

Фундаментальні дослідження клітинної загибелі стають невід'ємною частиною експериментальних робіт, які присвячені вивченню різноманітних захворювань печінки. Встановлено, що в переважній більшості випадків хронічного ураження печінки основним механізмом загибелі клітин є апоптоз [1, 5]. Одним з ключових генів апоптозу є ген p53, який відіграє ключову роль в регуляції клітинного циклу - при отриманні сигналу про пошкодження ДНК він запускає синтез білків p21, p27 та p16 (інгібіторів циклозалежних кіназ), які призупиняють клітинний цикл у певних точках та активізують систему репарації ДНК. Зупинка клітинного циклу відбувається на стадіях переходу з пізньої G1-фази в S-фазу та перед входженням з G2-фази в мітоз. Якщо репарація ДНК виявляється неефективною, ген p53 запускає механізми апоптозу, які ліквідують пошкоджену клітину [2, 3, 4].

Мета дослідження

Дослідити зміни фаз клітинного циклу клітин печінки у щурів різних вікових груп за умов хронічного тетрахлорметанового гепатиту.

Матеріал і методи

Дослідження виконали на 30 щурах. Основну групу дослідження склали 15 щурів, які були розподілені на наступні групи: група молодих статевонезрілих щурів - 5 тварин, віком 2 міс. (група ХТГ №1), група молодих статевозрілих щурів - 5 тварин, віком 6 міс. (група ХТГ №2), група старих щурів - 5 щурів, віком 18-20 міс (група ХТГ №3). Контроль - 15 інтактних щурів, які також були поділені на три групи, аналогічних за віком. Експериментальну модель ХТГ на щурах основної групи відтворили за допомогою інтра-

гастрального введення 20% олійного розчину СС14 з розрахунку 0,1 мл/ 100 г маси тварини тричі на тиждень у поєднанні з 5% розчином етанолу в якості пиття протягом десяти тижнів [Рикало Н.А. та співавт., 2008, патент України № 43704]. Цитофлуометричний аналіз проводили на багатофункціональному науково-дослідному проточному цитометрі "Partec PAS" фірми "Partec", Німеччина в НДЦ ВНМУ ім М.І. Пирогова.

Статистичний аналіз отриманих даних було проведено з використанням програми Statistica 6.1 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний номер ВХR901E246022FA) з використанням непараметричних методів дослідження в залежності від розподілу отриманих даних.

Обговорення результатів дослідження

При проведенні оцінки вікових особливостей показників клітинного циклу в інтактних щурів нами виявлено статистично достовірне збільшення в молодих статевонезрілих щурів на 7,99 % ядер гепатоцитів, які знаходились у фазі G1 у порівнянні з старими статевозрілими щурами ($p < 0,05$) (табл. 1). Крім того, в групі старих статевозрілих щурів відмічається наростання на 8,68 % клітин, які знаходяться в фазі G2/M клітинного циклу порівняно з групою молодих статевонезрілих щурів ($p < 0,02$) та на 7,65 % у порівнянні з групою молодих статевозрілих щурів ($p < 0,05$). Беручи до уваги той факт, що дана фаза клітинного циклу свідчить про перехід клітин до мітозу, можна відмітити, що особливістю даної вікової групи у тварин з групи контролю є природне зменшення мітотичної активності. Також, слід відмітити тенденцію до зниження кількості ядер гепатоцитів, які знаходяться в S-фазі клітинного циклу в інтактних тварин залежно від віку - дане спостереження може бути пояснено за

© Н.А. Рикало, С.Г. Полінкевич, 2014

Таблиця 1

Показники клітинного циклу гепатоцитів у щурів контрольної групи в залежності від віку

	Молоді, статевонезрілі (n=5)	Молоді, статевозрілі (n=5)	Старі, статевозрілі (n=5)
G ₁ %	81,89±3,18*	81,47±4,5	73,9±8,89
S%	1,81±0,67	1,2±0,17	1,12±0,26
G ₂ M%	16,29±2,63**	17,32±4,53*	24,97±8,81

Примітка: *p<0,05 – достовірність різниці показників між групами молодих статевозрілих та статевонезрілих щурів та групою старих статевозрілих щурів

**p<0,02 – достовірність різниці показників між групою молодих статевонезрілих та групою старих статевозрілих щурів

рахунок зниження мітотичної активності клітин.

Нами проведено оцінку показників клітинного циклу в щурів з ХТГ із різних вікових груп. Відмічено зростання відсотку ядер клітин печінки, що знаходилися в S-фазі в групі молодих статевонезрілих щурів у 1,7 та у 2,15 раза порівняно з аналогічним показником у групах молодих статевозрілих та старих статевозрілих щурів з

ХТГ (p<0,05 та p<0,03, відповідно) (табл. 2).

Провівши оцінку фаз клітинного циклу в молодих статевонезрілих щурів з ХТГ нами відмічено статистично достовірне зменшення відсотку клітин, які перебувають в G₁-фазі на 4,04 % у порівнянні з аналогічним показником у щурів з групи контролю (77,85±2,12 проти 81,89±3,18, p<0,03) (рис. 1). Крім того, спостерігається дос-

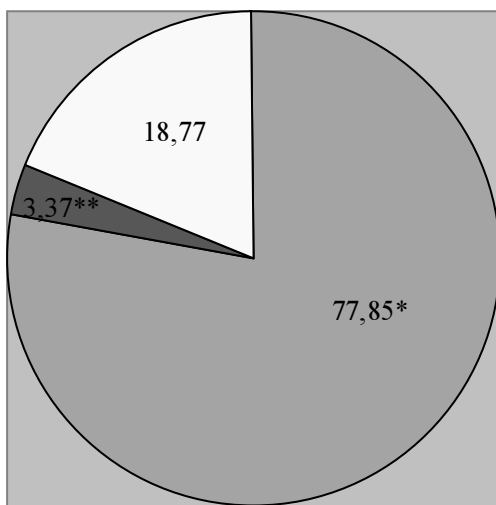
Таблиця 2

Показники клітинного циклу гепатоцитів у щурів основної групи в залежності від віку

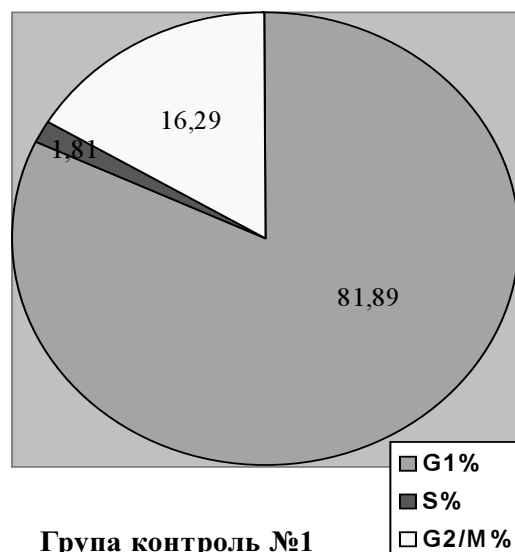
	Молоді, статевонезрілі (n=5)	Молоді, статевозрілі (n=5)	Старі, статевозрілі (n=5)
G ₁ %	77,85±2,12	78,33±2,92	81,28±3,77
S%	3,37±1,29	1,96±0,63*	1,56±0,55**
G ₂ M%	18,77±1,78	20,1±3,79	17,15±4,21

Примітка: *p<0,05 – вірогідність різниці показників між групами ХТГ №2 та ХТГ №3

**p<0,03 – вірогідність різниці показників між групами ХТГ №1 та ХТГ №3



Група ХТГ №1



Група контроль №1

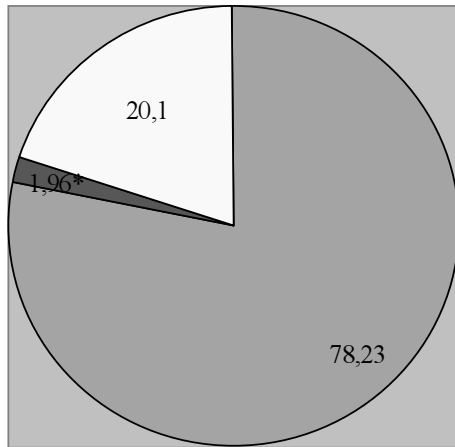
Рисунок 1. Показники клітинного циклу гепатоцитів у молодих статевонезрілих щурів з основної групи та групи контролю.

Примітка: *p<0,03 - достовірність різниці між основною групою та групою контролю

**p<0,05 - достовірність різниці між основною групою та групою контролю

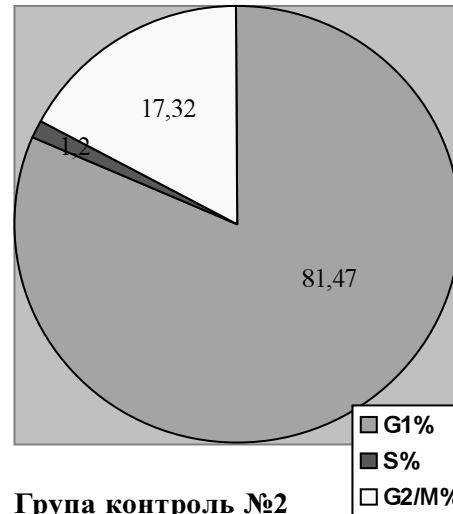
товірне збільшення відсотку клітин, які перебувають в S-фазі у 1,86 раза порівняно з групою контролю ($3,37 \pm 1,29\%$ проти $1,81 \pm 0,67\%$, $p < 0,03$). Статистично достовірної різниці між кількістю клітин, що перебувають у G2/M-фазі нами відмічено не було.

Проаналізувавши показники клітинного циклу



Група ХГТ №2

у молодих статевозрілих щурів із хронічним токсичним гепатитом нами відмічено достовірне зростання кількості ядер печінкових клітин, які перебувають у S-фазі в 1,6 раза в порівнянні даного показника з аналогічним у щурів з групи контролю ($1,96 \pm 0,63\%$ проти $1,2 \pm 0,17\%$, $p < 0,03$) (рис. 2). Провівши оцінку кількості ядер гепатоцитів,



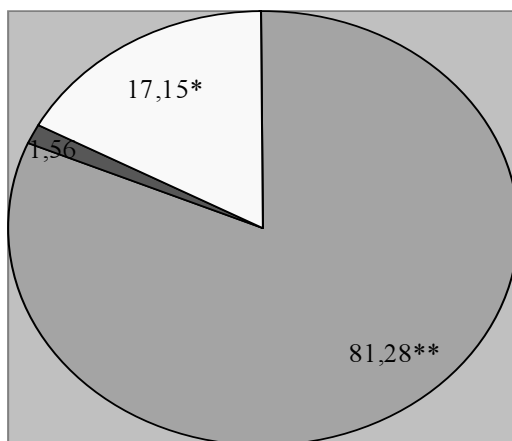
Група контроль №2

Рисунки 2. Показники клітинного циклу гепатоцитів у молодих статевозрілих щурів з основної групи та групи контролю.

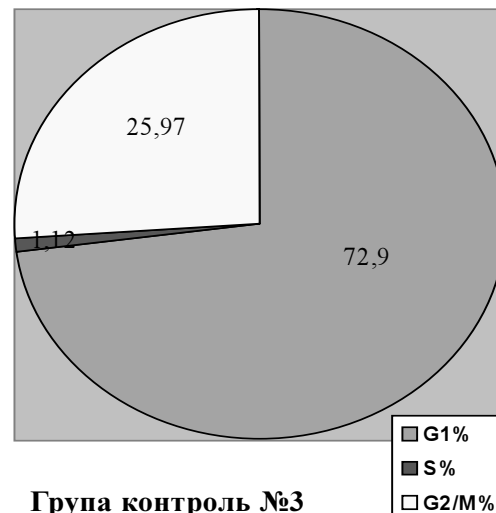
Примітка: * $p < 0,03$ - достовірність різниці показників між основною групою та групою контролю

які перебували в G1 та G2/M фазах у щурів даної групи різниці у порівнянні з ідентичними за віком тваринами з групи контролю виявлено не було ($78,33 \pm 2,92\%$ проти $81,47 \pm 4,5\%$ та $20,1 \pm 3,79\%$ проти $17,32 \pm 4,53\%$ відповідно, $p > 0,05$). На нашу думку, відсутність різниці за кількістю ядер печінкових клітин, які перебувають саме в цих фазах клітинного циклу вказує на той факт, що у тварин з ХГТ даної вікової групи не відбувається зупинка поділу клітин у контрольних точках внаслідок експресії гена p53.

У результаті проведеного нами статистичного аналізу фаз клітинного циклу у старих статевозрілих щурів з ХГТ виявлено достовірно більший відсоток ядер клітин печінки, що перебували у фазі G1 на $8,38\%$ ($81,28 \pm 3,77\%$ проти $72,9 \pm 7,42\%$, $p < 0,05$) та меншу кількість ядер гепатоцитів, що перебувають у G2/M фазі на $8,82\%$ порівняно з аналогічним показником у інтактних тварин такого ж віку ($17,15 \pm 4,21\%$ проти $25,97 \pm 7,38\%$, * $p < 0,03$) (Рис. 3). Рівень кількості ядер печінкових клітин, які перебувають в



Група ХГТ №3



Група контроль №3

Рисунки 3. Показники клітинного циклу гепатоцитів у старих статевозрілих щурів з основної групи та групи контролю.

Примітки: * $p < 0,03$ - достовірність різниці між основною групою та групою контролю

** $p < 0,05$ - достовірність різниці між основною групою та групою контролю

S-фазі в даній віковій групі статистично не відрізнявся від аналогічного показника групи контролю такого ж віку ($1,56 \pm 0,55$ % проти $1,12 \pm 0,26$ %, $p > 0,05$). На нашу думку, отримані показники клітинного циклу в цій віковій групі у щурів з ХГТ вказують на зниження репаративних та регенеративних можливостей органу, зокрема це можна пояснити зниження кількості ядер гепатоцитів, що перебувають в S-фазі, а також наростання відсотку ядер клітин печінки в G1-фазі клітинного циклу, що вказує на зупинку поділу клітини в контрольних точках, та є свідченням неефективної репарації ДНК.

Висновки

1. У молодих статевонезрілих та статевозрілих щурів порівняно з групами інтактних тварин аналогічного типу спостерігається статистично достовірне збільшення відсотка ядер клітин, що знаходяться в S - фазі клітинного циклу, що вказує на активацію процесів репаративної регенерації, так як саме в цій фазі відбувається реплікація ДНК та подвоєння хромосом.

2. У групі старих статевозрілих щурів відмічається збільшення відсотка ядер гепатоцитів, що знаходяться в G1 та G2/M фазах клітинного циклу, що є свідченням зниження мітотичної активності.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження вікових особливостей репаративної регенерації дозволить поглибити знання щодо механізмів розвитку хронічних уражень печінки.

Література. 1. Apoptosis and necrosis in the liver / Guicciardi M.E., Malhi H., Mott J.L. [et al.] // *Comprehensive Physiology*. - 2013. - Vol. 3(2). P. - 977-1010. 2. Decoding cell death signals in liver inflammation / Brenner C., Galluzzi L., Kepp O. [et al.] // *Journal of Hepatology*. - 2013. - Vol. 59 (3). - P. 583-594. 3. Malhi H. Cellular and molecular mechanisms of liver injury / Malhi H., Gores G.J. // *Gastroenterology*. - 2008. - Vol. 134(6). - P. 1641-1654. 4. Жижица Г.П. Роль апоптоза в нормальном онтогенезе, патогенезе и старении / Г.П. Жижица // *Клин. геронтол.* - 2002. - № 4. - С. 3-10. 5. Лук'янова О.М. Роль клітинної смерті у прогресуванні хронічних вірусних гепатитів у дітей / О.М. Лук'янова, Т. Д. Задорожна, В. С. Березенко // *Ж. Акад. Мед. Наук України*. - 2009. - Том 15 N 4. - С. 670-683.

ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА ГЕПАТОЦИТОВ У КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ТОКСИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА

Н.А. Рыкало, С.Г. Полинкевич

Резюме: В статье представлены данные исследования, которые связаны с определением возрастных особенностей клеточного цикла гепатоцитов у крыс в условиях хронического токсического гепатита. Выявлено, что у молодых неполовозрелых и половозрелых крыс с хроническим токсическим гепатитом отмечается активация защитных механизмов, связанных с усилением процессов репаративной регенерации, тогда как в группе старых половозрелых крыс на фоне хронического токсического гепатита отмечается снижение митотической активности.

Ключевые слова: клеточный цикл, возрастные особенности, хронический гепатит

FEATURES OF THE HEPATOCYTE'S CELLULAR CYCLE IN RATS OF DIFFERENT AGE GROUPS UNDER CONDITIONS OF CHRONIC TOXIC HEPATITIS

N.A. Rikalo, S.G. Polinkevich

Abstract. The data of investigation connected with determining age peculiarities of the cellular cycle of hepatocytes in rats under conditions of chronic toxic hepatitis are presented in the article.

The research was carried made on 30 laboratory rats, which according to the age were distributed to three subgroups. The first subgroup included 5 young immature rats aged 2 months, the second subgroup - 5 young mature rats aged 6 months. The third subgroup was represented by 5 old mature rats aged 18-20 months. The control group included 15 intact rats of the same age, which was also divided into three subgroups. In rats of the main group was experimentally reconstructed a model of chronic toxic hepatitis. Study of the cellular cycle features were carried out using the flow cytometry.

We have found out that in young immature and mature rats with chronic toxic hepatitis activation of protective mechanisms associated with increased reparative regeneration processes occurs, whereas in the group of old immature rats with chronic toxic hepatitis a decrease of the mitotic activity takes.

Key words: cell cycle, age features, chronic hepatitis

Vinnitsa National Medical University named after

M.I. Pirogov

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.138-141.

Надійшла до редакції 05.09.2014

Рецензент – проф. І.С.Давиденко

© *Н.А. Рыкало, С.Г. Полинкевич, 2014*

УДК 618.19-006.6.-038-02

В.В. Рудень*,

Д.Є. Москвяк-Лесняк**,

Т.Г. Гупор*

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького *
Львівський міський клінічно-комуналь-
ний пологовий будинок № 1 **

НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ФОРМУВАННЯ ГРАНИЧНОГО ЗНАЧЕННЯ АБСОЛЮТНОГО РИЗИКУ В МОЖЛИВОМУ ВИНИКНЕННІ / РОЗВИТКУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ (С50) В ОСІБ ЖІНОЧОЇ СТАТІ

Ключові слова: здоров'я, жінка,
рак молочної залози, науково-
методичні основи, модель, первинна
профілактика, Стратегія високого
ризиків, абсолютний ризик, лікар
загальної практики - сімейної
медицини, суспільне здоров'я.

Резюме. У роботі подано наукове обґрунтування методологічних
основ формування абсолютного ризику (AR) на індивідуальному
рівні в осіб жіночої статі відносно можливого виникнення/
розвитку раку молочної залози (С50) - як основи превентивної
технології на кшталт Стратегії високого ризику. Представлені
авторами науково-методичні основи розрахунку AR мають
прикладне значення і пряме практичне застосування.

Вступ

Дуже важливою для громадського здоров'я України є проблема раку молочної залози (РМЗ) (С50) в осіб жіночої статі, особливо серед жінок працездатного віку, що вимагає пошуку шляхів її вирішення, і перш за все, в профілактичній площині. Основні акценти у розв'язанні цієї проблеми в діючій системі медичного забезпечення, на наше переконання, варто перенести з онкологічних стаціонарів (рівня високоспеціалізованої медичної допомоги) на первинний рівень медичного забезпечення, де до профілактичної діяльності лікаря загальної практики - сімейної медицини (ЛЗП/СМ) доцільно долучити профілактичні технології на кшталт Стратегії високого ризику, які базуються на вмінні виявити в жінки наявні фактори ризику, щодо негативно впливу на стан здоров'я молочних залоз та сформувати, на основі цього, показник величини абсолютного ризику (AR), у можливому виникненні/розвитку онкопатології молочних залоз (С50) у осіб жіночої статі, як індивідуально в кожному конкретному випадку, так і у відповідній когорти населення.

Враховуючи ситуацію, коли сьогодні в профілактичній роботі функціонуючої системи охорони здоров'я незалежної України та професійній діяльності ЛЗП/СМ, зокрема методологія формування абсолютного ризику (AR) на індивідуальному рівні у виникненні/розвитку РМЗ (С50) (в подальшому - методологія) у жінок практично відсутня, нами зроблена спроба, на прикладі отриманих результатів, серед досліджуваних жінок Львівщини, подати її науково-методологічні засади, що і робить це дослідження актуальним у власному змісті.

Мета дослідження

Наукове обґрунтування методологічних засад формування абсолютного ризику (AR) на індивідуальному рівні в осіб жіночої статі щодо можливого виникнення/розвитку РМЗ (С50) - як основи превентивної технології на кшталт Стратегії високого ризику.

Матеріали та методи

У процесі дослідження використані результати анкетного дослідження серед осіб жіночої статі, згідно програми "Соціально-гігієнічний стан та фактори ризику у виникненні РМЗ (С50) у жінок" в контексті запропонованої на рівні МОЗ України для застосування в практичній охороні здоров'я "Організаційно-функціональної моделі системи управління факторами ризику на рівні ЛЗП/СМ щодо попередження виникнення/подальшого розвитку РМЗ (С50) серед осіб жіночої статі" з використанням соціологічного, статистичного, математичного, кореляційно-регресивного та абстрактного методів, а також методів дедуктивного усвідомлення, структурно-логічного аналізу, з врахуванням принципів системності.

Обговорення результатів дослідження

Перш, ніж перейти до реалізації заявленої теми цього наукового дослідження, доречно відзначити, що нами опрацьована, науково обґрунтована, проєкспертована фахівцями і запропонована на рівні МОЗ України для застосування практичній охороні здоров'я "Організаційно-функціональної моделі системи управління факторами ризику на рівні ЛЗП/СМ щодо попередження виникнення/подальшого розвитку

PM3 (C50) серед осіб жіночої статі" (Модель) - як основна превентивна технологія в діяльності ЛЗП/СМ [1,2,3,4] (див. рис. 1).

Важливим у цьому є те, що згідно цієї організаційно-управлінської інновації профілактична скерованість ЛЗП/СМ переводиться в площину Стратегії високого ризику, що дозволяє своєчасно виявляти фактори ризику в можливому виникненні чи розвитку PM3 (C50) [5,6,7,8]. Найважливішим у цьому є застосування, на II етапі реалізації цієї Моделі, анкетного методу дослідження з обов'язковим формуванням як досліджуваної, так і контрольної груп із числа осіб жіночої статі, хоча, аж ніяк поза увагою лікаря первинного рівня медичного забезпечення, не залишаються результати медичних оглядів (профілактичного або цільового, попереднього/періодичного/клінічного чи лабораторно-інструментального обстеження). Власне, в основу запропонованої методології і покладені отримані, згідно IV етапу Моделі, результати анкетного дослідження серед осіб жіночої статі.

Аналіз отриманих соціологічних даних переконливо засвідчує, що з достовірної низки можливих факторів ризику (понад 100 клініко-анамнестичних ознак), які в тій чи іншій мірі можуть впливати на виникнення/розвиток PM3 (C50), нами виділено 31 чинник ризику, які найбільш впливають на стан здоров'я молочних залоз у осіб жіночої статі, які одночасно і класифікували, а саме: - вік (AA); - жінки, евакуйовані внаслідок аварії на ЧАЕС (AB); - сімейний стан - розлучені (AC); - сімейний стан - неодружені (AD); - наявність у сім'ї родичів, які хворіють на рак (AE); - наявність у матері захворювання на рак (AF); - наявність у родичів матері захворювань на рак (AG); - захворювання на ендометріоз (AH); - наявність фіброміоми матки (AI); - проведення абортів (AJ); - порушення лактації (AK); - пізні пологи (AL); - захворюваність на мастити (AM); - захворюваність на фіброаденому (AN); - початок місячних у 15-16 років (AO); - тривалість менструації один день (AP); - тривалість менструації два дні (AQ); - статеві зносини менше одного разу на тиждень (AR); - перерви в статевих відносинах один місяць та більше (AS); - запобігання вагітності шляхом перерваного статевого акту (AT); - використання гормональних контрацептивів (AU); - п'ять та більше вагітностей (AV); - чотири та більше пологів (AW); - наявність ожиріння (AX); - захворюваність на інсулінозалежний цукровий діабет, I типу (AY); - захворюваність на інсулінонезалежний цукровий діабет, II типу (AZ); - тютюнокуріння (BA); - незбалансоване харчування

(BB); - споживання вина (BC); - розташування поруч з місцем проживання телевізійних вишок / радіолокаційних станцій (BD); - робота з лужними розчинами/кислотами (BE).

Для кожного із достовірно доведених ($p < 0,05$) в науковій роботі вище факторів ризику з-поміж їх отриманих величин в осіб жіночої статі, з числа досліджуваної та контрольної груп, нами математично обрахований парний коефіцієнт кореляції (r_{xy}) щодо взаємозв'язку в можливій ймовірності виникнення/розвитку PM3 (C50) (див. табл. 1).

Як засвідчують дані таблиці 1 усі 31 відібраний чинник ризику мають достовірний ($p < 0,05$) вплив на можливе виникнення/розвиток PM3 (C50) в осіб жіночої статі, на території Львівської області.

Проте, лише такі фактори як "чотири та більше пологів" та "споживання вина" мають превентивну дію ($r = -0,12$ та $r = -0,17$ відповідно), тоді як усі інші чинники мають провокуючу дію. Низька та середня сила кореляційного зв'язку (коефіцієнт кореляції становить від $r = +0,08$ до $r = +0,33$) вказує на те, що жоден із аналізованих чинників самостійно не провокує виникнення PM3 (C50), тоді як розвиток онкопатології молочних залоз (C50) відбувається в поєднаній дії декількох аналізованих чинників ризику.

У процесі дослідження, застосування методу логістичної регресії [9] дозволило нам виокремити 17 факторів ризику, які мають достовірний вплив на процес виникнення/розвитку PM3 (C50) у жінок, результати чого представлені у таблиці 2.

Для зручності практичного застосування отриманого результату дослідження, як наочний приклад, було обчислено абсолютний ризик (AR) індивідуального змісту щодо виникнення/розвитку PM3 (C50) у 40-річної жінки, залежно від наявності в її анамнезі найбільш значимих чинників ризику (див. дані табл. 3)

Отримані результати дослідження (табл. 3) дозволяють встановити, що базовий абсолютний ризик (AR) індивідуального змісту виникнення/розвитку PM3 (C50) у 40-річної жінки, яка мешкає на Львівщині та не зазнала дії жодного із перерахованих факторів ризику, становить 0,60‰, що засвідчено в результатах комбінації чинників ризику за графою №1 табл. 3. Цей абсолютний ризик (AR) індивідуального змісту є приблизно однаковим з базовим - усередненим загальним ризиком захворюваності на PM3 (C50) у жінок всіх вікових груп Львівщини, який становить 0,55‰.

Водночас, аналіз даних таблиці 3 дозволяє констатувати, що серед аналізованих наявних шести факторів ризику максимальний ризик

Таблиця 1

Дані про достовірність та кореляційний зв'язок наявних факторів ризику в можливому виникненні/
розвитку РМЗ (С50) в осіб жіночої статі Львівщини

№ з/п	Назва та умовне позначення факторів ризику у виникненні/розвитку РМЗ (С50) у жінок		r_{xy}	p
1.	Вік, роки	AA	+ 0,18	< 0,05
2.	Евакуйовані внаслідок аварії на ЧАЕС	AB	+ 0,11	< 0,05
3.	Розлучені	AC	+ 0,12	< 0,05
4.	Неодружені	AD	+ 0,14	< 0,05
5.	Наявність в сім'ї родичів, які хворіють на рак	AE	+ 0,10	< 0,05
6.	У мами захворювання на рак	AF	+ 0,26	< 0,05
7.	Наявність у родичів матері захворювань на рак	AG	+ 0,24	< 0,05
8.	Ендометріоз	AH	+ 0,10	< 0,05
9.	Фіброміома матки	AI	+ 0,12	< 0,05
10.	Аборти	AJ	+ 0,19	< 0,05
11.	Порушення лактації	AK	+ 0,15	< 0,05
12.	Пізні пологи	AL	+ 0,13	< 0,05
13.	Мастит	AM	+ 0,22	< 0,05
14.	Фібroadенома	AN	+ 0,12	< 0,05
15.	Початок місячних у 15-16 років	AO	+ 0,17	< 0,05
16.	Тривалість менструації 1 день	AP	+ 0,23	< 0,05
17.	Тривалість менструації 2 дні	AQ	+ 0,19	< 0,05
18.	Статеві зносини менше 1 разу на тиждень	AR	+ 0,09	< 0,05
19.	Перерви в статевих відносинах 1 місяць та >	AS	+ 0,10	< 0,05
20.	Перерваний статевий акт	AT	+ 0,14	< 0,05
21.	Використання гормональних контрацептивів	AU	+ 0,31	< 0,05
22.	П'ять та більше вагітностей	AV	+ 0,16	< 0,05
23.	Чотири та більше пологів	AW	- 0,12	< 0,05
24.	Ожиріння	AX	+ 0,14	< 0,05
25.	Інсулінозалежний цукровий діабет, I типу	AY	+ 0,11	< 0,05
26.	Інсулінонезалежний цукровий діабет, II типу	AZ	+ 0,16	< 0,05
27.	Тютюнокуріння	BA	+ 0,18	< 0,05
28.	Незбалансоване харчування	BB	+ 0,33	< 0,05
29.	Споживання вина	BC	- 0,17	< 0,05
30.	Розташування поруч з місцем проживання телевізійних вишок або радіолокаційних станцій	BD	+ 0,08	< 0,05
31.	Робота з лужними розчинами або кислотами	BE	+ 0,09	< 0,05

Таблиця 2

Дані про достовірність та кореляційний зв'язок наявних факторів ризику в можливому виникненні/
розвитку РМЗ (С50) в осіб жіночої статі Львівщини

№ з/п	Назва та умовне позначення факторів ризику у виникненні/розвитку РМЗ (С50) у жінок		Коефіцієнти регресії (β_1)
	Константа β_0		-8,184
1	Вік, роки	AA	0,0198
2	Неодружені	AD	0,2219
3	У матері захворювання на рак	AF	0,2068
4	У родичів матері захворювань на рак	AG	0,3016
5	Порушення лактації	AK	1,0590
6	Пізні пологи	AL	0,1594
7	Початок місячних у 15-16 років	AO	0,0963
8	Використання гормональних контрацептивів	AU	1,0787
9	Тривалість менструації 2 дні	AQ	0,4775
10	Статеві зносини менше 1 разу на тиждень	AR	0,1945
11	Перерви в статевих відносинах 1 місяць та >	AS	0,2003
12	Перерваний статевий акт	AT	0,2294
13	4 та більше пологів	AW	-1,0022
14	Наявність ожиріння	AX	0,1508
15	Захворюваність на ЦД II типу	AZ	0,1500
16	Тютюнокуріння	BA	1,0763
17	Незбалансоване харчування	BB	0,2561

Таблиця 3

Дані про абсолютний ризик (AR) виникнення/розвитку РМЗ (С50) у 40-річної жінки, в залежності від комбінації чинників ризику

Варіант комбінації ризиків	Назва та умовне позначення чинників ризику						Результат AR (%)
	Наявність у родичів раку (AG)	Порушення лактації (AK)	Використання гормональних контрацептивів (AU)	Тривалість менструації і два дні (AQ)	Чотири та більше пологів (AW)	Тютюнокуріння (BA)	
1	2	3	4	5	6	7	8
1	-	-	-	-	-	-	0,60
2	-	-	-	-	-	+	1,76
3	-	-	-	-	+	-	0,22
4	-	-	-	-	+	+	0,64
5	-	-	-	+	-	-	0,96
6	-	-	-	+	-	+	2,83
7	-	-	-	+	+	-	0,35
8	-	-	-	+	+	+	1,04
9	-	-	+	-	-	-	1,76
10	-	-	+	-	-	+	5,17
11	-	-	+	-	+	-	0,64
12	-	-	+	-	+	+	1,90
13	-	-	+	+	-	-	2,84
14	-	-	+	+	-	+	8,33
15	-	-	+	+	+	-	1,04
16	-	-	+	+	+	+	3,06
17	-	+	-	-	-	-	1,73
18	-	+	-	-	-	+	5,07
19	-	+	-	-	+	-	0,63
20	-	+	-	-	+	+	1,86
21	-	+	-	+	-	-	2,79
22	-	+	-	+	-	+	8,16
23	-	+	-	+	+	-	1,02
24	-	+	-	+	+	+	3,00
25	-	+	+	-	-	-	5,08
26	-	+	+	-	-	+	14,83
27	-	+	+	-	+	-	1,86
28	-	+	+	-	+	+	5,47
29	-	+	+	+	-	-	8,18
30	-	+	+	+	-	+	23,74
31	-	+	+	+	+	-	3,01
32	-	+	+	+	+	+	8,81
33	+	-	-	-	-	-	0,81
34	+	-	-	-	-	+	2,38
35	+	-	-	-	+	-	0,30
36	+	-	-	-	+	+	0,87
37	+	-	-	+	-	-	1,30
38	+	-	-	+	-	+	3,83
39	+	-	-	+	+	-	0,48
40	+	-	-	+	+	+	1,40
41	+	-	+	-	-	-	2,38
42	+	-	+	-	-	+	6,99
43	+	-	+	-	+	-	0,87
44	+	-	+	-	+	+	2,57
45	+	-	+	+	-	-	3,84
46	+	-	+	+	-	+	11,24
47	+	-	+	+	+	-	1,41
48	+	-	+	+	+	+	4,14
49	+	+	-	-	-	-	2,34
50	+	+	-	-	-	+	6,85
51	+	+	-	-	+	-	0,85

1	2	3	4	5	6	7	8
52	+	+	-	-	+	+	2,52
53	+	+	-	+	-	-	3,77
54	+	+	-	+	-	+	11,02
55	+	+	-	+	+	-	1,38
56	+	+	-	+	+	+	4,06
57	+	+	+	-	-	-	6,87
58	+	+	+	-	-	+	19,98
59	+	+	+	-	+	-	2,52
60	+	+	+	-	+	+	7,40
61	+	+	+	+	-	-	11,05
62	+	+	+	+	-	+	31,88
63	+	+	+	+	+	-	4,07
64	+	+	+	+	+	+	11,89

захворіти на РМЗ (С50) (комбінація чинників ризику за графою № 62 табл. 3) має жінка у віці 40-років, на організм якої поєднано діє п'ять наступних чинників: наявність у родичів матері захворювання на рак (АG), наявність порушення лактації (АК), використання гормональних контрацептивів (АU), тривалість менструації 2 дні (АQ) та тютюнокуріння (ВА), де величина індивідуального ризику (ІR) в максимальному значенні становитиме 31,88 %, що в 53,1 раза перевищує базовий абсолютний ризик (AR) у жінок Львівської області (0,55%).

А втім, коли у даної жінки буде в анамнезі ще і такий превентивний фактор як "чотири та більше пологів (AW)", тоді абсолютний ризик (AR) індивідуального змісту захворіти на РМЗ (С50) становитиме 11,89% (комбінація чинників ризику згідно графі № 64 таблиці 3).

Для прикладу, AR захворюваності на РМЗ (С50) у 40-річної жінки, яка мешкає на Львівщині,

залежно від самостійної дії окремих чинників ризику, а також її базовий абсолютний ризик (AR) наведено на рис. 2.

Водночас, максимальний ризик захворіти на РМЗ (С50), згідно запропонованого розрахунку має жінка, на організм якої одночасно впливають 15 негативних факторів ризику, з врахуванням її віку. Для прикладу, коли на здоров'я 40-річної жінки, в контексті виникнення РМЗ (С50), одночасно впливають 15 негативних факторів ризику, тобто її абсолютний ризик (AR) становить 176,74 %, що в 295 раз перевищує базовий абсолютний ризик (AR) у жінок Львівської області, тоді як у 60-річної жінки при аналогічній дії чинників ризику значення AR у виникненні РМЗ (С50) становитиме 242,16 %, що потребує в кожному конкретному випадку на рівні ЛЗП/См проведення низки профілактичних заходів щодо мінімізації цих чинників ризику.

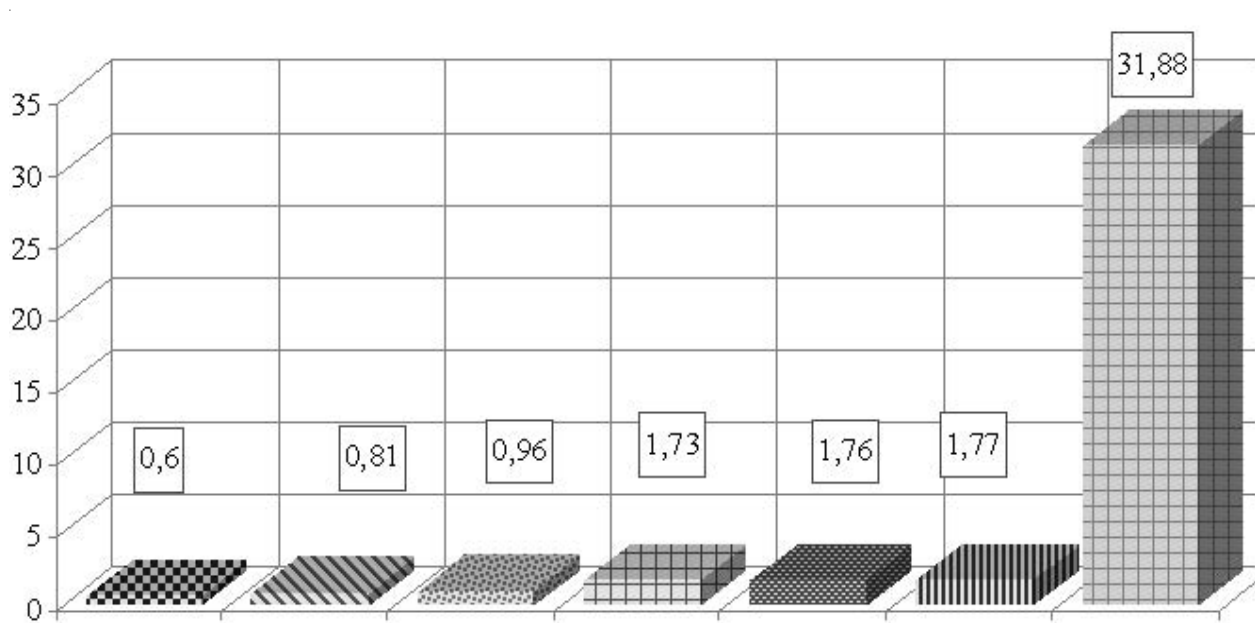


Рис. 2. Величина AR (%) можливої захворюваності на РМЗ (С50) у 40-річної жінки Львівщини залежно від різної комбінації в анамнезі чинників ризику

Висновок

У контексті запропонованої, на рівні МОЗ України для застосування до практичної охорони здоров'я "Організаційно-функціональної, моделі системи управління факторами ризику на рівні ЛЗП/СМ щодо попередження виникнення/подальшого розвитку РМЗ (С50) серед осіб жіночої статі" (Модель) - як основа превентивна технологія на кшталт Стратегії високого ризику, авторами подані науково-методичні основи обрахунку абсолютного ризику (AR) у можливому виникненні/розвитку РМЗ (С50) в осіб жіночої статі, що має прикладне значення та пряме практичне застосування лікарями первинного рівня медичного забезпечення, а також лікарям-спеціалістам, що в кінцевому результаті дозволить провести конкретні профілактичні технології щодо мінімізації наявного/их фактору/ів ризику. Актуальним це є і у вирішенні проблем у здоров'ї населення України, з причини низки інших неепідемічних захворювань.

Література. 1. Рудень В.В. Організаційно-функціональна модель управління факторами ризику стосовно виникнення в осіб жіночої статі раку молочної залози - як основа превентивної діяльності сімейного лікаря в умовах реформування медичної галузі незалежної України / В.В. Рудень, Д.С. Москвяк-Лесняк, Т.Г. Гутор // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. - № 2-3 (18-19) - 2012. - С. 308-315. 2. Рудень В.В. Інформаційні профілактичні технології у діяльності лікарів загальної практики/сімейних лікарів стосовно раннього виявлення онкопатології молочної залози у жінок / В.В. Рудень, Д.С. Москвяк-Лесняк, Т.Г. Гутор // Інформаційний лист / Укрмедпатентінформ МОЗ України. - К., 2012. - Вип. 8. - № 316-2012. 3. Рудень В.В. Модель управління факторами ризику як основа превентивної діяльності лікаря загальної практики / сімейного лікаря щодо виникнення/розвитку раку молочної залози у жінок / В.В. Рудень, Д.С. Москвяк-Лесняк, Т.Г. Гутор // Інформаційний лист / Укрмедпатентінформ МОЗ України К., 2012. - Вип. 9. - № 317-2012. 4. Рудень В.В. Управління факторами ризику - як основа превентивної діяльності сімейного лікаря щодо виникнення/розвитку в осіб жіночої статі раку молочної залози (С50) / В.В. Рудень, Д.С. Москвяк-Лесняк, Т.Г. Гутор // Метод. реком. МОЗ України. - К., 2013. - № 114.12/21.13. - 16 с. 5. Приходько В. Ю. Пациент высокого риска на приеме у семейного врача [Электронный ресурс] / В. Ю. Приходько // Украинский Медицинский Часопис, № 4 (90) - VII/VIII. - 2012. - С. 43-49. - Режим доступа: <http://www.umj.com.ua/article/38706/patient-vysokogo-riska-naprieme-u-semejnogo-vracha>. 6. Эмберсон Д. Роль популяционной стратегии и стратегии высокого риска в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний [Электронный ресурс] / Д. Эмберсон, П. Уинкап, Р. Моррис, М. Уолкер, Ш. Эбраим // Независимое издание для практикующих врачей. - Режим доступа: http://www.rmj.ru/articles_6116.htm. 7. Ebrahim S. Оценка значения двух подходов к первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний направленного на популяцию в целом и направленного на группы с высоким риском [Электронный ресурс] / S. Ebrahim, J. Embercon, R. Morris [etal.] // Consilium medicum. - 2008. - № 12. - С. 27-35. - Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=197427>. 8. Ruden' V. Strategy of high risk in primary prophylaxis of non-infectious diseases as a mechanism of increasing the quality and length of life of Ukrainians (based on results of expert assessment) [Электронный ресурс] / V. Ruden', I. Koliada // Gisap: Medical science, Pharmacology. - 2013. - № 2. - P. 18-24. - Режим доступа: <https://www.google.com.ua/webhp?sourceid=chrome-instant&rlz>

=1C1CHMO_ruUA567UA567&ion=1&espv=2&ie=UTF-8#q=gisap%3A%20medical%20science%2C%20pharmacology. 9. Галицкий Е. Б. Методы маркетинговых исследований / Е. Б. Галицкий. - М.: Институт Фонда "Общественное мнение", 2004. - 398 с.

**НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ПРЕДЕЛЬНОЙ ВЕЛИЧИНЫ
АБСОЛЮТНОГО РИСКА В ВОЗМОЖНОМ
ВОЗНИКНОВЕНИИ/ РАЗВИТИИ РАКА МОЛОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ (С50) У ЛИЦ ЖЕНСКОГО ПОЛА**

В.В. Рудень, Д.Е. Москвяк-Лесняк, Т. Г. Гутор

Резюме. В работе представлены научное обоснование методологических основ формирования абсолютного риска (AR) на индивидуальном уровне у лиц женского пола в отношении возможного возникновения / развития рака молочной железы (С50) - как основы превентивной технологии вроде Стратегии высокого риска. Представленные авторами научно-методические основы расчета AR имеют прикладное значение и прямое практическое применение.

Ключевые слова: здоровье, женщина, рак молочной железы, научно-методические основы, модель, первичная профилактика, Стратегия высокого риска, абсолютный риск, врач общей практики - семейной медицины, общественное здоровье.

**SCIENTIFIC AND METHODOLOGICAL BASES OF
THE FORMATION OF BOUNDARY VALUE OF THE
ABSOLUTE RISK MAGNITUDE OF THE POSSIBLE
OCCURANCE / DEVELOPMENT OF THE BREAST
CANCER (C50) AMONG FEMALES**

*V. V. Ruden', **D. Ye. Moskvyyak-Lesniak**, T.G. Gutor*

The aim of research. The scientific and methodological bases of formation of the absolute risk (AR) at the individual level among females concerning occurrence / development of breast cancer (C50) in preventive activity of doctors of primary level of medical providing and doctors-specialists as the basis for preventive technology such as Strategy of high risk.

Materials and methods. In the study were used the results of the questionnaire survey among females according to the program "Social and hygienic condition and risk factors in the occurrence of breast cancer (C50) among women" in the context of the proposed at the level of Ministry of Health Care of Ukraine for application in practical health care "Organizational and functional model of system of management of risk factors at the level of doctor of general practice of family medicine concerning prevention of occurrence / further development of breast cancer (C50) among females" with the use of sociological, statistical, mathematical, correlative-regressive and abstract methods, and also methods of deductive awareness, structural and logical analysis taking into account the principles of systematicity.

Results. The methodology of calculating the magnitude of AR concerning the possible occurrence / development of breast cancer (C50) among females combines the determination and classification of reliably proven ($p < 0,05$) risk factors (in our case 31), which have the most influence on the state of health of mammary glands of females, according to the analysis of the results obtained by the questionnaire method of clinical and anamnestic signs (in our case, more than 100), and mathematical calculation of pairwise correlation coefficient (rxy) concerning interrelation between identified factors of negative influence in probable development of oncopathology of breast (C50), and application of logistic regression method, that promotes the distinguishing only those risk factors (in our case 17), which have the reliable influence on the process of occurrence / development of breast cancer (C50) among women. In order to understand the practical

application of this methodology, as the illustrative example, it was calculated the absolute risk (AR) of individual content concerning the occurrence / development of breast cancer (C50) of 40 year old woman depending on the available the most significant risk factors in her anamnesis.

Conclusion. Scientific and methodical bases of calculation of absolute risk (AR) in the possible occurrence / development of breast cancer (C50) among female presented by the authors, have applied significance and direct practical application by doctors of primary level of medical providing, and by doctors-specialists, that eventually will allow to conduct particular preventive technologies concerning minimization of existing risk factor/-s. It is also actual in solving problems in health of population of Ukraine due to the number of other non-epidemic

diseases.

Key words: health, woman, breast cancer, scientific and methodical bases, model, primary prevention, Strategy of high risk, absolute risk, doctor of primary level, public health.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University *

Lviv city clinical and communal maternity hospital № 1 **

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №3 (49).-P.142-149.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. Р.В. Сеньотович

© В.В. Рудень, Д.С. Москвяк-Лесняк, Т.Г. Гупор, 2014

УДК 616.831-001.34-036.18-036.11/11 -07:616.152.56-07

М.Г. Семчишин¹,**Б.В. Задорожна²**

Державний заклад клінічна лікарня
"Державно-територіальне-галузево
об'єднання" Львівської залізниці¹,
Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького²

ДИНАМІКА ЗМІН ВМІСТУ МІДІ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ ІЗ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ ЛЕГКОГО І СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ В ГОСТРОМУ І ПРОМІЖНОМУ ПЕРІОДАХ

Ключові слова: мідь, ЧМТ, гострий
і проміжний період.

Резюме. Для хворих із черепно-мозковою травмою (ЧМТ) легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах характерне підвищення концентрації міді в сироватці крові. Високі показники міді слугують маркером судинної патології і викликають оксидантний стрес, що є фактором склеротизації судин.

Вступ

Враховуючи ріст нейротравматизму, важкі наслідки травми, які нерідко призводять до інвалідності осіб працездатного віку, проблема дослідження патогенезу ЧМТ залишається актуальним завданням сучасної медицини [3, 6, 7].

В останні роки особлива увага приділяється пошуку біохімічних маркерів, які супроводжують гостру ЧМТ, що пов'язане із неможливістю повністю пояснити розвиток всіх патологічних проявів пошкодження головного мозку тільки за рахунок його механічних ушкоджень [5]. Одним із таких напрямків може стати дослідження мінерального гомеостазу, зокрема обміну міді.

Біологічна роль міді в організмі надзвичайно важлива і багатогранна. Цей мікроелемент бере участь в обміні речовин, тканинному диханні і процесах пігментації. Вплив міді на обмін речовин тісно пов'язаний з діяльністю ряду окиснювальних ферментів, які вміщують мідь як специфічний металокомпонент. Мідь входить у склад ряду ферментів, таких як цитохромоксидаза, моноаміноксидаза, перекисна дисмутаза та інших. Іони міді каталізують окисні процеси [1, 2]. Основна частина міді в сироватці крові людини пов'язана з церулоплазміном, який через ряд ферментних реакцій забезпечує синтез колагену і еластину, які захищають запалені тканини від дії вільних радикалів [2, 4].

Мета дослідження

Вивчити динаміку змін концентрації міді в сироватці крові хворих з ЧМТ легкого (ЧМТЛ) і середнього (ЧМТС) ступенів тяжкості в гострому та проміжному періодах.

Матеріал і методи

Обстежено 283 хворих із закритою ЧМТ лег-

кого і середнього ступенів тяжкості. Із них 191 чоловіків та 92 жінки, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в неврологічному та нейрохірургічному відділеннях ДЗ КЛ"ДТГО"ЛЗ. Дослідження тривало протягом трьох місяців. Кров забирали з вени натще впродовж гострого і проміжного періодів ЧМТ - на 1-у - 2-у добу, 3-ю - 5-у добу, 7-у - 10-у добу, 14-у - 21-у добу, через 1 місяць і через 3 місяці після перенесеної травми. Хворі були розподілені на три групи. Перша група - зі струсом головного мозку (СГМ) становила 143 пацієнти (50,53%). Із них 95 чоловіків (66,43%) та 48 жінок (33,57%). Друга група - із забоем головного мозку легкого ступеня тяжкості (ЗГМЛС) становила 119 пацієнтів (42,05%). Із них 81 чоловіків (68,07%) та 38 жінок (31,93%). Третя група - із забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості (ЗГМСС) становила 21 особу (7,42%). Із них 15 чоловіків (71,43%) та 6 жінок (28,57%). Вік хворих становив 20 - 55 років. Як групу порівняння досліджували 20 практично здорових осіб віком 18 - 50 років. Із них чоловіків було 14 і 6 жінок. Вміст міді в сироватці крові визначали методом атомної абсорбції на спектрофотометрі із використанням повітряно-ацетиленового полум'я. Сироватку розводили 1% хлористоводневою кислотою в співвідношенні 1:5. Похибка вимірювань не перевищувала 1 - 2%. Результати оброблені статистичними методами з використанням середніх величин і стандартної похибки ($M \pm m$), критерію Стьюдента (t) та показника ймовірності (p). Достовірними вважали величини $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Отримані в результаті досліджень дані подані в таблиці.

В усіх трьох досліджуваних групах хворих

Таблиця

Концентрація міді в сироватці крові хворих із ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому та проміжному періодах і в здорових осіб (мкмоль/л)

Групи хворих	Вміст міді в сироватці крові хворих по добах					
	1 – 2 доба	3 – 5 доба	7 – 10 доба	14 – 21 доба	через 1 місяць	через 3 місяці
СГМ	23,903 ± 0,0896 p<0,05*	27,946 ± 0,143 p<0,05*	24,060 ± 0,042 p<0,05*	21,825 ± 0,034 p<0,05*	19,612 ± 0,022 p<0,05*	18,367 ± 0,035 p>0,05
ЗГМЛС	24,212 ± 0,041 p<0,05* p ¹ <0,05*	28,647 ± 0,072 p<0,05* p ¹ <0,05*	27,680 ± 0,057 p<0,05* p ¹ <0,05*	23,565 ± 0,051 p<0,05* p ¹ <0,05*	20,116 ± 0,014 p<0,05* p ¹ <0,05*	18,3285 ± 0,0296 p>0,05 p ¹ >0,05
ЗГМСС	26,318 ± 0,054 p<0,05* p ² <0,05* p ³ <0,05*	29,396 ± 0,027 p<0,05* p ² <0,05* p ³ <0,05*	28,237 ± 0,032 p<0,05* p ² <0,05* p ³ <0,05*	24,366 ± 0,024 p<0,05* p ² <0,05* p ³ <0,05*	20,132 ± 0,034 p<0,05* p ² <0,05* p ³ >0,05	18,278 ± 0,126 p>0,05 p ² >0,05 p ³ >0,05
Контрольна група	18,608 ± 0,272					

* p<0,05 – достовірні дані по відношенню рівня контролю;

*p¹<0,05 – достовірні дані у хворих із СГМ та ЗГМЛС;

*p²<0,05 – достовірні дані у хворих із СГМ та ЗГМСС;

*p³<0,05 – достовірні дані у хворих із ЗГМЛС та ЗГМСС.

рівень міді в сироватці крові був вірогідно вищий (p<0,05) в порівнянні з контролем на 1-у - 2-у, 3-ю - 5-у, 7-у - 10-у, 14-у - 21-у добу і через 1 місяць, а через 3 місяці після травми нормалізувався (p>0,05) і досягав рівня контрольної групи. Найвищі показники відмічались на 3-ю - 5-у та 7-у - 10-у добу, дещо зменшувалися через 1 місяць, але залишались достовірно вищими (p<0,05) від показників рівня контрольної групи.

У групі хворих із СГМ на 1-у - 2-у добу вміст міді в сироватці крові був достовірно вищим (p<0,05) від групи порівняння, а на 3-ю - 5-у добу він зріс та утримувався достовірно високим як порівняно з групою контролю (p<0,05), так і з показниками 1-ї - 2-ї доби (p<0,05). На 7-у - 10-у добу рівень міді залишався достовірно високим в порівнянні з групою контролю (p<0,05) та вірогідно зменшився по відношенню до показників 3-ї - 5-ї доби (p<0,05) і мало відрізнявся від його рівня на 1-у - 2-у добу (p>0,05). На 14-у - 21-у добу концентрація міді в сироватці крові залишалася достовірно вищою (p<0,05) ніж в групі контролю та вірогідно зменшується відносно показників 1-ї - 2-ї, 3-ї - 5-ї, 7-ї - 10-ї (p<0,05) діб. Через 1 місяць рівень міді залишався вірогідно високим (p<0,05) в порівнянні з контролем, але достовірно знизився по відношенню рівня показників 1-ї - 2-ї, 3-ї - 5-ї, 7-ї - 10-ї, 14-ї - 21-ї (p<0,05) діб. Через 3 місяці концентрація міді в сироватці крові стабілізувалась і максимально наблизилась до рівня

контролю (p>0,05) та достовірно зменшилася щодо показників 1-ї - 2-ї, 3-ї - 5-ї, 7-ї - 10-ї, 14-ї - 21-ї діб, 1 місяця (p<0,05).

У групі хворих із ЗГМЛС на 1-у - 2-у добу вміст міді був достовірно вищим (p<0,05) ніж у групі контролю. На 3-ю - 5-у добу він і надалі зростав та був вірогідно високим як по відношенню до групи контролю (p<0,05), так і по відношенню до показників 1-у - 2-у доби (p<0,05). На 7-у - 10-у добу рівень міді залишався вірогідно вищим порівняно з контролем (p<0,05) та з показниками 1-ї - 2-ї (p<0,05) доби, але достовірно знизився відносно показників 3-ї - 5-ї (p<0,05) доби. На 14-у - 21-у добу концентрація міді в сироватці крові достовірно зменшилася по відношенню показників 1-ї - 2-ї, 3-ї - 5-ї, 7-ї - 10-ї (p<0,05) діб, проте залишалася вірогідно високою (p<0,05) щодо рівня контрольної групи. Через 1 місяць вміст міді достовірно знизився відносно рівня 1-у - 2-у, 3-у - 5-у, 7-у - 10-у, 14-у - 21-у (p<0,05) діб та залишався вірогідно вищим контролю (p<0,05). Через 3 місяці спостерігалася тенденція до стабілізації вмісту міді відносно контролю (p>0,05) і достовірного зниження щодо рівня 1-ї - 2-ї, 3-ї - 5-ї, 7-ї - 10-ї, 14-ї - 21-ї доби, 1 місяця після травми (p<0,05).

У групі хворих із ЗГМСС на 1-у - 2-у добу рівень міді був достовірно вищим в порівнянні з контролем (p<0,05). На 3-ю - 5-у добу спостерігалася вірогідне зростання вмісту міді як по

відношенню групи контролю ($p < 0,05$), так і до показників 1-ї - 2-ї ($p < 0,05$) доби. На 7-у - 10-у добу рівень міді залишався достовірно високим щодо показників групи контролю ($p < 0,05$) та 1-ї - 2-ї доби ($p < 0,05$), проте вірогідно знизився відносно концентрації міді на 3-ю - 5-у добу ($p < 0,05$). На 14-у - 21-у добу показник міді в сироватці крові достовірно зменшився щодо показників 1-ї - 2-ї, 3-ї - 5-ї, 7-ї - 10-ї ($p < 0,05$) діб і залишався достовірно вищим щодо показника контролю ($p < 0,05$). Через 1 місяць вміст міді ще більше зменшився та був вірогідно нижчим від його вмісту на 1-у - 2-у, 3-ю - 5-у, 7-у - 10-у, 14-у - 21-у ($p < 0,05$) добу, але залишався достовірно вищим від рівня контрольної групи ($p < 0,05$). Через 3 місяці концентрація міді досягла рівня контролю ($p > 0,05$), але залишалася достовірно зниженою щодо показників 1-ї - 2-ї, 3-ї - 5-ї, 7-ї - 10-ї, 14-ї - 21-ї діб, 1 місяця ($p < 0,05$).

Результати рівня міді в сироватці крові хворих між досліджуваними групами подово ми відобразили також в таблиці. У динаміці спостереження вмісту міді в сироватці крові хворих трьох досліджуваних груп між собою відмічалась наступна картина: при ЗГМЛС вірогідно вищі показники в порівнянні з показниками у хворих зі СГМ на 1-у - 2-у, 3-ю - 5-у, 7-у - 10-у, 14-у - 21-у добу, через 1 місяць ($p^1 < 0,05$) після травми, однак через 3 місяці концентрація міді недостовірно ($p^1 > 0,05$) зменшувалась в обох групах і практично повернулася до норми; при ЗГМСС рівень міді вірогідно і надалі зростав в порівнянні з концентрацією у хворих зі СГМ також на 1-у - 2-у, 3-ю - 5-у, 7-у - 10-у, 14-у - 21-у добу, через 1 місяць ($p^2 < 0,05$), а через 3 місяці недостовірно ($p^2 > 0,05$) досягнув показника контролю; при ЗГМЛС вміст міді був достовірно нижчий в порівнянні з показниками при ЗГМСС на 1-у - 2-у, 3-ю - 5-у, 7-у - 10-у, 14-у - 21-у ($p^3 < 0,05$) добу, однак через 1 і 3 місяці ($p^3 > 0,05$) рівень міді недостовірно досягнув показника контрольної групи.

Висновки

1. Зростання концентрації міді в сироватці крові хворих з ЧМТ легкого та середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах активує вільнорадикальні процеси та реакції окиснення молекулярним киснем, що приводить до ураження і запального процесу судинної стінки.

2. Проникливість судинної стінки порушується за рахунок набряку головного мозку, що притаманне для ЧМТ.

3. Згідно наших даних можна стверджувати, що запальний стан судинної стінки при ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості утримується

до 3 місяців.

4. Надлишок міді в сироватці крові хворих з ЧМТ розцінюємо як захисну реакцію для зв'язування токсинів.

5. Високий вміст міді слугує маркером судинної патології, викликає оксидантний стрес, що є пусковим фактором склеротизації судин.

6. Підвищений рівень міді знижує активність окиснювальних ферментів, спричиняючи окисне пошкодження ДНК, а це призводить до токсичного ураження нейронів і порушує метаболізм головного мозку.

Перспективи подальших досліджень

Ми сподіваємося, що виявлені нами зміни концентрації міді в сироватці крові хворих з легкого і середнього ступенів тяжкості ЧМТ в гострому та проміжному періодах можуть мати певне діагностично-прогностичне значення, допоможуть клініцистам у підборі патогенетичної терапії, а також можуть слугувати показником компенсації порушених функцій ЦНС в експертних питаннях.

Література. 1. Карплюк З. Динаміка деяких мікроелементів (мідь, марганець) при порушенні функції підшлункової залози в експерименті / З. Карплюк, Л. Хананасев // Гал. лікар. вісник. - 2005. - Т. 12, №2. - С. 22 - 25. 2. Кудрин А.В. Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2006. - 304 с. 3. Лихтерман Л.Б. Неврология черепно-мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман. - Москва, 2009 - 385 с. 4. Скальный А.В. Микроэлементы для нашего здоровья / А.В. Скальный. - М.: Оникс - XXI век, 2003. - 238 с. 5. Современные представления о патогенезе закрытой черепно-мозговой травмы / Под ред. Е.Г. Педаченко. - Киев: ТОВ "Задруга", 1996. - 282 с. 6. Черепно-мозговая травма: современные принципы невідкладної допомоги : [навч. посіб.] / Є. Г. Педаченко, І. П. Шлапак, А. П. Гук, М. М. Пилипенко. - К.: ВАРТА, 2007. - 312 с. 7. Jimenez L. Lee Traumatic brain injury and stroke / L. Lee Jimenez, F. Davis // Nutrition Support for the Critically Ill Patient: A Guide to Practice. - 2004. V. 32. - P. 529 - 540.

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СОДЕРЖАНИЯ МЕДИ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ОСТРОМ И ПРОМЕЖУТОЧНОМ ПЕРИОДАХ

М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожная

Резюме. Для больных с черепно-мозговой травмой легкой и средней степени тяжести в остром и промежуточном периодах характерно повышение концентрации меди в сыворотке крови. Высокие показатели меди служат маркером сосудистой патологии и вызывают оксидантный стресс, что является фактором склеротизации сосудов.

Ключевые слова: медь, черепно-мозговая травма, острый и промежуточный период.

THE DYNAMICS OF CHANGES OF THE COPPER CONCENTRATION IN THE BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH CRANIOCEREBRAL TRAUMA (CCT) OF MILD AND MODERATE SEVERITY IN ACUTE AND INTERMEDIATE PERIODS

M.G. Semchyshyn, B.V. Zadorozhna

The purpose. The clinical picture and the dynamics of changes of the copper concentration in the blood serum of patients with craniocerebral injury were studied.

Methods. Complex clinical and para-clinical examination of 283 patients with CCT of mild and moderate degree of severity in acute and intermediate periods, 20 almost healthy volunteers (control group).

Results. The concentration of copper typically increased in the blood serum of the patients with brain injury of mild and moderate degree of severity in acute and intermediate periods.

Area of results application. Neurology.

Conclusion. High indices of copper concentration indicates vessel pathology and causes oxidative stress, that is a factor for sclerotising cerebral vessels.

Key words: copper, traumatic brain injury, acute and intermediate period.

State institution the Clinical Hospital "States territorial of branches amalgamation" Lviv Railway1, Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky2

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49).-P.150-153.

Надійшла до редакції 15.08.2014

Рецензент – проф. В.М. Пашковський

© М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожна, 2014

УДК 616.33-006.6-085

¹ Р.В. Сенютович,¹ О.І. Іващук,³ К.В. Баранніков,² В.М. Пилипів,² М.А. Сенютович,¹ В.Ю. Бодяка,¹ О.В. ЧорнийХІМІОТЕРАПІЯ РАКУ ШЛУНКА.
МЕТААНАЛІЗИ¹Буковинський державний медичний
університет²Прикарпатський університет імені
В. Стефаника³Міністерство охорони здоров'я, м. Київ**Ключові слова:** рак, шлунок,
хіміотерапія, метааналіз.**Резюме.** Представлений огляд метааналізів із хіміотерапії раку шлунка. Паліативна хіміотерапія продовжує життя хворих на кілька місяців. Роль нео- та ад'ювантної хіміотерапії неоднозначна. Хіміотерапевтичне лікування раку шлунка рекомендується до клінічного застосування і подальшого вивчення.**Вступ**

Число робіт, присвячених хіміотерапії раку шлунка, обраховується багатьма тисячами публікацій.

Дані щодо ефективності різних режимів хіміотерапії неоднозначні, оптимальний режим не вибраний. Практичному онкологу важко розібратися в численних публікаціях, тим більше, вибрати оптимальну схему хіміотерапії.

В українській літературі ми не зустріли рандомізованих контрольованих досліджень із хіміотерапії раку шлунка. Українські онкологи не провели жодного метааналізу з цієї проблеми. Це пояснюється як труднощами набору клінічного матеріалу (відсутність університетських клінік), так і відсутністю фінансування для проведення дуже обширних і громіздких робіт з метааналізу.

Відмітимо, що метааналізи за рубежом проводяться регулярно. Тільки за 2012-2013 рр. ми зустріли в інтернеті 15 робіт з метааналізу хіміотерапії раку шлунка.

Всі представлені метааналізи розглядають три аспекти хіміотерапії раку: шлунка - неоад'ювантну (доопераційну), ад'ювантну (післяопераційну), паліативну (без оперативного втручання).

Мета роботи

Метою даної роботи був огляд метааналізів хіміотерапії раку шлунка останніх трьох років (2010-2013). Проаналізовано публікації в інтернеті

за сайтами cancer, stomach, chemotherapy, meta-analysis, Google та Pubmed).

Найбільш вагомі метааналізи проведені групами Cochrane та Ontario в 2010-2011 роках.

Короткий виклад цих метааналізів представлений в статтях Knight et al (2012) [3], MacKenzie et al (2011) [6], Wu et al (2010) [18], а повний виклад результатів метааналізів, а це сотні сторінок тексту представлено в електронному варіанті на сайтах (7,11,16,18).

Це величезна за обсягом робота, проведена багатьма десятками онкологів, що проаналізували тисячі робіт з хіміотерапії раку шлунка.

Матеріали та методи

Метааналіз - це аналіз багатьох однотипних досліджень з метою уникнення системних помилок та отримання достовірних результатів на великому клінічному матеріалі. Метааналіз ґрунтується на результатах рандомізованих контрольованих досліджень. Міжнародна епідеміологічна асоціація дає таке визначення метааналізу - "об'єднання результатів різних досліджень на основі, як якісних (критерії включення в аналіз), так і кількісних (статистична обробка даних) компонентів.

Алгоритм проведення метааналізу:

- Визначення мети аналізу.
- Визначення критеріїв відбору хворих.
- Визначення оцінки якості публікацій.
- Визначення критеріїв включення

оригінальних робіт в метааналіз.

- Пошук робіт по темі дослідження, що відповідають критеріям включення.
- Оцінка якості публікацій та відбір їх в аналіз.
- Створення бази даних.
- Синтез отриманих даних згідно різних методів аналізу.
- Статистична обробка.

- Аналіз чутливості.
- Висновки та рекомендації для лікарської практики.

Наводимо методику визначення таких статистичних критеріїв, як відношення шансів та відносний ризик, які широко застосовуються в метааналізі.

Нижче наведена таблиця взята нами з роботи Фейгіна.

Таблиця 1

Група	Кількість хворих		
	Негативний наслідок	Без негативного наслідку	Всього
Основна	293(a)	910(b)	1203
Контрольна	374(c)	894(d)	1268
Всього	667	1804	2471

Відношення шансів = $(ad)/(bc)=(293*894)/(910*374)=0,77$

Тобто зниження шансів склало 0,23 або 23%

Відносний ризик = $(a/(a+b))/(c/(c+d))=(293/1203)/(374/1268)=0,83$

Тобто зниження ризику склало 0,17 або 17%

(Див. сайт <http://www.likar.info/pro/article-43250-osnovyi-meta-analiza-teoriya-i-praktika-vl-feygin/>).

Таким чином Odds ratio - відношення шансів виникнення тих чи інших результатів між досліджуваними групами. Практично це відношення числа випадків появи події до числа випадків її не появи.

Hazard ratio - співвідношення ризиків.

Кохранівське співробітництво - міжнародне товариство дослідників, яке аналізує результати рандомізованих та контрольованих досліджень. засноване в 1992 році, має 15 міжнародних центрів. Асоціація названа в честь відомого англійського епідеміолога Арчі Кохрана, який удосконалив технологію та математичні основи метааналізу.

Основний продукт діяльності кохранівського товариства - кохранівська електронна бібліотека. Це унікальна база даних із найкращих найбільш, достовірних досліджень. В основі метааналізу лежать принципи доказової медицини - сучасні технології збору та узагальнення медичної інформації.

Проведення оглядів робіт з неoad'ювантною та ад'ювантною хіміотерапією раку шлунка складає значні труднощі. Кількість робіт обчислюється тисячами досліджень і то тільки за останні роки.

Практичному лікарю важливо отримати відповідь на три запитання:

- Чи є позитивний ефект від тої чи іншої терапії.

- Якою ціною він досягається (ускладнення терапії).

- Яку схему хіміотерапії застосувати практичному лікарю.

Ми представляємо читачеві огляд робіт виконаних зарубіжними онкологами в 2010-2013 рр., в яких підсумовані рандомізовані контрольовані дослідження та проведений метааналіз різних методів хіміотерапії раку шлунка.

Неoad'ювантна ХТ при резектабельному раку шлунка. Група Cochraine. Wu et al (2007) [18].

Заключення: Неoad'ювантна хіміотерапія не може бути рекомендована як стандарт лікування за виключенням клінічних трайлів (досліджень).

Неoad'ювантна терапія резектабельного раку шлунка. Група Ontario (Knight et al. 2011) [3].

Заключення: Рекомендації - версія 1.

Операція є стандартом лікування раку шлунка. Немає достатніх даних, щоб рекомендувати неoad'ювантну або ад'ювантну ХТ, ПТ або ІТ.

Хворих треба заохочувати до участі в дослідженнях з НАХТ або АХТ.

Слід враховувати побічні дії ХТ.

Версія - 2. Рекомендується.

- АХТ за схемою МакДональд;

- хворі які не можуть перенести опромінення після операції підлягають ХТ, оптимальний режим якої не визначений;

- не достатньо даних, щоб рекомендувати нео- або ад'ювантну хімію або променеву терапію за виключенням клінічних трайлів.

Наводимо схеми МакДональда і Меджик, які набули найбільшого поширення за рубежом.

Схема МакДональда (Mc Donald, 2001).

- ХТ+Операція + опромінення+ХТ
- ХТ. 5фторурацил 425 мг на м2, дні 1-5; лейковорин 20 мг2 на м2, дні 1-5.

- ХПТ. 1,8 гр в день, 25 фракцій, 5 тижнів.

Початок - 28 день після ХТ. 5фторурацил 400 мг на м2, перші 4 дні і останні три дні опромінення разом з лейковорином.

Схема Меджик (Magic, 2006).

ХТ+операція+ХТ

Епірубін 50 мг на м2, болус 1 день, цисплатина 60 мг на м2 1 день, 5фторурацил 200мг на м2, дні 1-21. Перерва 3 тижні. Три доопераційні та три післяопераційні курси.

У згаданих трьох метааналізах наводяться численні таблиці, які підсумовують результати аналізу. Наводимо для прикладу таблиці з неоад'ювантної (доопераційної) та ад'ювантної (післяопераційної) хіміотерапії (табл.2,3).

Таблиця 2

Результати рандомізованих контрольованих досліджень неоад'ювантної хіміотерапії раку шлунка (група Ontario, 2011) (із скороченнями) [11].

Автор, роки	Лікування	Число хворих	5-річне виживання (%)	HR (95% CI)
Hartgrink, 2004	FAMTX операція	27	21	p=0,17
		29	34	
Cunningham, 2006	Perioperative ECF Surgery alone	250	36,3	0,75 (0,60-0,93) p=0,009
		253	23,0	
Boige, 2007	FC Surgery alone	113	38	0,69 (0,50-0,95) p=0,02
		111	24	
Schuhmacher, 2009	FaC Surgery alone	72	NR	0,84 (0,52-1,35) p=0,466
		72		

Системна терапія поширеного раку шлунка. Група Онтаріо [11].

Заключення: паліативна хіміотерапія продовжує життя хворих на 3-6 місяців.

В комбіновану ХТ треба включати препарати платини.

Капецитабін має переваги перед 5фторурацилом.

Епірубін, оксалаплатин добра альтернатива до схеми епірубін, цисплатина, 5фторурацил.

Хіміотерапія поширеного раку шлунка, група Cochrane (Wagner et al, 2010) [16].

- 5 фторурацил/цисплатин/антрациклін - проти 5фторурацил/цисплатин, HR=0,77, переваги в сторону трьох препаратів.

- 5 фторурацил/цисплатин/антрацикліни - проти 5 фторурацил/ антрациклін, HR=0,82 в користь трьох препаратів.

- Іринотекан проти режимів без ірино-текану, HR=0,86, статистично недостовірні дані.

- Доцетаксел проти режимів без нього, HR=0,93 Статистично недостовірні дані

- Оральні 5 фторпиримідини (капецитабін) проти в/в 5фторурацилу, HR= 0,85, в користь пероральних цитостатиків, різниця недостовірна.

- Режими з оксиплатиною проти режимів з цисплатиною - медіана виживання 10,5 та 8,4 місяців, HR=0,82, дані статистично недостовірні.

Ці дані вкрай важливі для онколога, який може застосувати значно дешевший цитостатик з таким же успіхом, як і дуже дорогий препарат (наводимо таблиці з цієї роботи (табл. 4,5,6)).

Не меншу цікавість представляють дані

MacKenzie et al (2010) [6] щодо частоти застосування різних схем хіміотерапії в провінції Онтаріо (Канада). Як видно нижче з таблиці найбільш поширеною схемою залишається схема з трьох препаратів - епірубін, цисплатина, 5-фторурацил (табл.7).

Далі наводимо коротко результати ще 14 метааналізів 2012-2013 років. Вони менш об'ємні за числом включених робіт, ніж попередні 3 метааналізи, але їх дані дещо відрізняються від викладених вище аналізів 2010-2011 років.

Liao et al (2013) [5]. Дослідження НАХТ. 6 трайлів. 781 хворий. Загальне виживання - OR=1,16 (0,85-1,58, P=0,36). Хіміотерапія збільшувала число післяопераційних ускладнень - OR=3,60 (0,59-22,45, P=0,17).

Min et al (2014) [9]. Метааналіз НАХТ. 8 трайлів. 1260 хворих. Різниця в однорічному виживанні була недостовірною (OR: 1,05, 0,95% CI: 0,97-1,41 P=0,72). Трирічне виживання поліпшувалось (OR: 1,61, 95% CI: 1,23-2,09, P=0,0005). НАХТ не збільшує ризик ускладнень операції але, водночас, не збільшує рівень радикальних операцій.

Li et al (2012) [4] метааналіз НАХТ. Виживання покращилося до 48,1% (контроль 46,9%). Виживання без прогресування - 41% і (28% - контроль). Досліджені роботи з 1978 по 2010 роки.

Zhang et al (2013) [120] метааналіз ефективності НАХТ при кардіоезофагеальних раках. Проаналізовані електронні бази даних з 1980 до 2012 років загалом 2587 хворих з 17 трайлів.

Порівнювали доопераційну ХТ та оперативне

Таблиця 3

**Рандомізовані трайли з ад'ювантною хіміотерапією раку шлунка (група Ontario, 2011)
(із скороченнями) [11].**

Автор, роки	Лікування	Число хворих	Вживання (%)		
			3-річне	5-річне	
Longmuire/VASOG, 1968	Спостереження	272	26	19	
	Thiotера	259	31	21	
Sertin, 1969	Спостереження	212	34	NR	
	FUDR	185	32	NR	
Imanaga, 1977	Study 1	Спостереження	283	60	54
	Study 2	MMC	242	72	68
		Спостереження	265	64	60
	Study 3	MMC	255	72	60
		Спостереження	152		
	Study 4	MMC	135	NR	NR
		MMC+CYCLO	146		
		Спостереження	217	68	NR
		MMC	197	74	NR
	Nakajima, 1978	MMC+FU+Ara-C	208	69	NR
		Спостереження	223	NR	44
		MMC	207	NR	52
Nakajima, 1980	Спостереження	38	55	50	
	MMC	42	67	64	
	MMC+Ara-C+5-FU	40	77	67	
Huguier	Спостереження	26	30	18	
	5-FU+VLB+cycio	27	38	16	
Schlag, 1982	Спостереження	54	52	NR	
	5-FU+BCNU	49	52	NR	
Douglass/GTSG, 1982	Спостереження	71	47	33	
	5-FU+mCCNU	71	62	46	
Higgins/VASOG, 1983	Спостереження	68	42	NR	
	5-FU+mccnu	66	45	NR	
Ochiai, 1983	Спостереження	40	32	32	
	MMM+5-FU+Ara-C	49	36	18	
	MMM+5-FU+Ara-C+BCG	49	52	35	
Matsubara, 1984	Спостереження	152			
	Cyclo, short-term	158	NR	NR	
	Cyclo, long-term	151			
Nakajima, 1984	Спостереження	74	73	51	
	MMM+5-FU+Ara-C	73	73	68	
	MMC+FTORAFUR+Ara-C	76	73	62	
Engstrom, 1985	Спостереження	89	50	36	
	5-FU+mCCNU	91	52	27	
Yamamura, 1986	Спостереження	34			
	MMC+5-FU	32	NR	NR	
	MMC+5-FU+JR-432	33			
Bonfanti/GTSG, 1988	Спостереження	69	66	50	
	MCCNU+5-FU	75	65	50	
	MCCNU+5-FU+levamisole	69	55	50	

лікування, НАХТ з АХТ з АХТ. Останній режим з тільки оперативним лікуванням. Висновок авторів - НАХТ можна застосовувати при неметастатичних кардіоезофагеальних раках, однак результати слід інтерпретувати обережно в зв'язку з низькими рівнями статистичної достовірності і гетерогенністю дизайнів досліджень.

Необхідні додаткові дослідження.

Ge et al (2012) [1] метааналіз ефективності неoad'ювантною хіміотерапією, яка базувалася на 5-фторурацилі. Проаналізовано 7 контрольованих рандомізованих досліджень. Контрольна і дослідна групи склалися із 620 і 629 осіб.

НАХТ покращувала загальну виживаність

Таблиця 4

**Метааналіз. Хіміотерапія і добра підтримуюча терапія (група Cochraine)
(Wagner et al, 2010) [16].**

Показники виживання	Число досліджень	Число хворих	Статистичний метод	Ефект
Загальне виживання	3	184	HR	0,37 (0,24; 0,55)
Час до прогресування	2	144	HR	0,31 (0,22; 0,43)

Таблиця 5

Метааналіз. Комбінована паліативна і монотерапія (група Cochraine).

Показники виживання	Число досліджень	Число хворих	Статистичний метод	Ефект
Загальне виживання	13	1914	HR	0,82 90,74;6,90)
Регресія пухлини 1522	9	1113	OR	2,91 (2,15; 3,93)
Час до прогресування	3	625	HR	0,67 (0,49; 0,93)
Летальність, пов'язана з лікуванням	9	1522	OR	1,22 (0,54; 2,85)

Таблиця 6

**Метааналіз. Виживання хворих з раком шлунка після паліативної хіміотерапії
(група Cochraine)**

Трайли	Лікування	Число хворих	Медіана виживання	Ремісії
Kovach, 1974	BCNU	28	7,4	28,6
	F/BCNU	23	3,5	17,4
		34	7,7	41,5
Moortel, 1976	mCCNU/CTX	30	NR	7 (3-3)
	mCCNU	37		8 (0-8)
	F/mCCNU/CTX	30		20 (10-10)
	F/mCCNU	30		40 (20-20)
	CTX		3,2	
	No CTX		3,2	
	F		4,8	
No F		3,0		
Buroker, 1979	F/MMC	80	5,0	14
	F/mCCNU	88	4,2	9
Chlebowski, 1979	IV F	32	3,9	16 (0-16)
	Oral F	25	4,1	12 (0-12)
Moortel, 1979	F/mCCNU/TL	179	5,8	NR
	F/mCCNU		5,8	
	F/TL		3,1	
	F		3,8	
	mCCNU		5,7	
	No Mccnu		8,4	
	TL		7	
No TL		7,5		
Anonymor, 1982	F/A/MMC	50	6,8	25
	F/A/mCCNU	43	7,9	30
	F/mCCNU	62	5,3	6
	F/CRF-59/mCCNU	50	4,0	21
Cupta, 1982	F	22	NR	59,1 (4,6-54,5)
	MMC	16		43,7 (0-43,7)
Predmad, 1983	BCM/U/A/ftorafur	26	6,5	15
	AF (USA)	38	5,3	5
	AF (Japan)	34	5,8	14
	A/MMC/ftorafur	24	6,2	11
GTSG, 1984	FA	80	5,8	5 (0-5)
	F/A/mCCNU	81	6,6	25 (12,5-12,5)
		79	5,9	17 (0-17)

Таблиця 7

	Число хворих	% хворих
Epirubicin, cisplatin, fluorouracil (CIV)	207	58.5%
Etoposide, leucovorin, fluorouracil	31	8.8%
Epirubicin, cisplatin, capecitabine	21	5.9%
Fluorouracil (weekly, +/- RT)	19	5.4%
Epirubicin, carboplatin, fluorouracil (CIV)	17	4.8%
Cisplatin, fluorouracil (CIF)	10	2.8%
Інші схеми	від 0,3	до 1,7%

(OR 1,40, 95% CL 1,11 - 1,76; P=0,005). 3 річна безрецидивна виживаємість склала 37,7% і 27,3% (контроль). Відмічено зниження стадій після НАХТ - 55,76 і 41,38%. Кращі результати були у хворих із країн Заходу.

Ronellenfitsch et al (2013) [14]. Метааналіз неoad'ювантної хіміотерапії аденокарциноми шлунка, гастроезофагеальних раків шлунка, нижньої третини стравоходу.

Аналіз рандомізованих досліджень 1966-2011 років. Вивчені індивідуальні дані про хворих (individual patient data - IPD) з 14 рандомізованих контрольованих досліджень (RCTs), 2422 хворих.

Неoad'ювантна хіміотерапія супроводжувалася кращим виживанням (HR = 0,81; 95% CI: 0,73 - 0,89). Це відповідає збільшенню відносного виживання (relative survival increase) на 19% та абсолютного збільшення 5-річного виживання на 9%.

Gastric Group (2013) [15] зібрали дані із 22 трайлів (4245 хворих) з хіміотерапії поширеного раку шлунка. HR для безрецидивного виживання (PFS) становив 0,81 і для загального виживання 0,82 - 0,94, P<0,0001. Це складає покращення на 11% для загального виживання і 26% для безрецидивного виживання.

Hsu et al (2012) [2] дослідили 25 трайлів (8-азіатських, 17 західних). 56 різних груп хіміотерапії при поширеному раку шлунка (паліативна терапія). Виявлена значна гетерогенність в ускладненнях терапії та в 6 місячному безрецидивному виживанні 1-річному загальному виживанні.

Qi et al (2013) [13] провели метааналіз 10 рандомізованих контрольованих досліджень, вивчаючи виживання хворих після режимів хіміотерапії з іринотеканом.

У дослідження включено 1837 хворих. Виявлено, що іринотекан достовірно покращує загальне виживання у хворих з поширеним раком шлунка (терапія 1-ої лінії) (HR=0,86, 95% CI = 0,79 - 0,94, p<0.002). У той же час 1-річне виживання і частота ремісій при різних режимах не були достовірними. Виражених переваг хіміотерапії іринотеканом над іншими режимами знайдено не було.

Paoletti et al (2010) [12] на основі аналізу 17 трайлів, які були проведені протягом 30 років (3838 хворих) показав, що 5-річне виживання після оперативного лікування склало 49,6%, після операції та АХТ - 55,3%.

Zhang et al (2014) [21]. Досліджені трайли з 1966 по 2011 роки (всього 31 трайл, 7120 хворих). Автори не знайшли особливої різниці між різними режимами ад'ювантної хіміотерапії, в т.ч. такими популярними в Україні, як Fu+BCNH, Fu+cisplatin, Fu+anthracyclines, Fu+mitomycin. Автори рекомендують застосувати тегафур - вигідна і малотоксична пероральна форма цитостатика.

Wei et al (2013) [18] порівняли в метааналізі результати післяопераційної хіміотерапії та хіміопроменевої терапії (65 трайлів). АХПТ покращували загальне виживання (HR 0.79, CI 0,64-0,98, p=0,03).

Markar et al (2013) [8] порівняли результати ад'ювантної хіміотерапії з 7 досліджень хірургів Східної Азії і 18 досліджень, проведених західними хірургами. Покращання 5-річного виживання відмічено тільки у хірургів Східної Азії (pooled odds ratio (OR) 4,83; 95% confidence interval (CI) 3,27-7,12). При пухлинах T1 і T2 дані були статистично недостовірними.

Xia et al (2013) [19] дослідили ефективність хіміотерапії після D2 дисекції на виживання хворих з раком шлунка. Досліджені роботи 1990-

2012 років (всього 8 рандомізованих клінічних трайлів - RCT). 1824 хворих одержали ад'ювантну терапію і 1809 - не одержали. Ад'ювантна хіміотерапія супроводжувалася покращенням виживання (RR=0,76, 95% CI: 0,69-0,84), 95% CI: 0,66-0,80) і рівнем рецидивів (RR=0,69, 95% CI: 0,62-0,77).

Обговорення результатів

Представлені вище метааналізи з різних аспектів хіміотерапії раку шлунка дають неоднозначні заключення. В першу чергу це стосується неoad'ювантної хіміотерапії. Дані з паліативної хіміотерапії більш однотипні - ця терапія подовжує життя хворих на кілька місяців, але не виликовує хворих. Ад'ювантна хіміотерапія - мало-ефективна в подовженні життя оперованих пацієнтів.

Проведені метааналізи не підтвердили переваг дороговартісних схем поліхіміотерапії з включенням іринотекану, оральних фторпіримідинів, оксалиплатину, та інших препаратів. Це важливий висновок для українського онколога, який під час сумнівається в ефективності 5-фторурацил-місних режимів і рекомендує хворим часто фінансово не підйомні для них схеми хіміотерапії.

Висновок

Загальний висновок із величезної кількості досліджень присвячених хіміотерапії раку шлунка. Неoad'ювантну хіміотерапію раку шлунка слід призначати всім хворим за винятком I та II стадії хвороб. Паліативну хіміотерапію слід проводити, не орієнтуючи хворого на зайвий оптимізм. Ефективність АХТ сумнівна.

Перспективи подальших досліджень

Слід продовжувати регулярні метааналізи з хіміотерапії раку шлунка, досліджуючи найбільш сучасні роботи.

Література. 1. Ge L. Effectiveness of 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric/gastroesophageal cancer: a meta-analysis. / L. Ge, H.J. Wang, D. Yin // World. J. Gastroenterol. - 2012. - Vol. 28. - №18 - P. 7384-7393. 2. Hsu C. Geographic difference in safety and efficacy of systemic chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal carcinoma: a meta-analysis and meta-regression / C. Hsu, Y.C. Shen, C.C. Cheng // Gastric Cancer. - 2012. - Vol. 15, № 3. - P. 265-80. 3. Knight G. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer: a systematic review and practice guideline for North America / G. Knight, N. Cosby, Y. Yousef // Gastric Cancer. - 2012. - 3. - P. 178-192. 4. Li W. Neoadjuvant chemotherapy for advanced gastric cancer: a meta-analysis / W. Li, J. Quin, Y.H. Sun // www.crd.york.ac.uk. 5. Liao Neoadjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer A Meta-analysis of Randomized, Controlled Trials / Yi. Liao, Zu-li Yang, Jun-sheng Peng // Disclosures J. Gastroenterol Hepatol. - 2013. - Vol. 28 № 5. - P. 777-782. 6. MacKenzie M. Systemic therapy for advanced gastric cancer: a clinical practice guideline / M. MacKenzie, K. Spithoff, D. Joncer // Curr Oncol. - 2011. - Vol. 18, № 4. - P. 202-209.

7. Mackenzie M. Systemic therapy for advanced gastric cancer / M. Mackenzie, K. Spithoff, D. Joncer // Evidence-based series 2-26 in review. www.cancercare.on.ca. 8. Markar S.R. Long-term survival after gastrectomy for cancer in randomized, controlled oncological trials: comparison between West and East / S.R. Markar, A. Karthikesalingam, D. Jackson // Ann Surg Oncol. - 2013. - Vol. 20, № 7. - P. 2328-2338. 9. Min C. Chemoradiation Therapy versus Chemotherapy Alone for Gastric Cancer after R0 Surgical Resection: A Meta-Analysis of Randomized Trials / C. Min, S. Bangalore, S. Jhavar // Oncology. - 2014. - Vol. 86. - P. 79-85. 10. Oba K. Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: an individual-patient-data meta-analysis. / GASTRIC Group, K. Oba, X. Paoletti // Eur J Cancer. - 2013. - Vol. 49, № 7. - P.1565-1577. 11. Ontario. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable gastric cancer / Ontario. Evidence-based series 2-14 version 3.2011 // www.cancercare.on.ca. 12. Paoletti X. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. / X. Paoletti, K. Oba, T. Burzykowski // GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group // JAMA. - 2010. - Vol. 303, N17. -P.1729-1737. 13. Qi W.X. Overall survival benefits for irinotecan-containing regimens as first-line treatment for advanced gastric cancer: an updated meta-analysis of ten randomized controlled trials / W.X. Qi, Z. Shen, F. Lin // Int J Cancer. - 2013. - Vol. 15, №132. - P. 866-873. 14. Ronellenfisch U. Preoperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data / U. Ronellenfisch, M. Schwarzbach, R. Hofheinz // Eur J Cancer. - 2013. - Vol. 49, № 15. - P. 3149-3158. 15. The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration). Role of chemotherapy for advanced/recurrent gastric cancer: An individual-patient-data meta-analysis / The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group // European Journal of Cancer. - 2013. - Vol. 7. - P. 1565-1577. 16. Wagner A.D. Chemotherapy for advanced gastric cancer (review) / A.D. Wagner, S.W. Unverzagt, G. Kelberg // This is reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by Cochrane Collaboration and published in the Cochrane Library 2010, Issue 3 // http://www.thecochranelibrary.com. 17. Wei H. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: a Meta analysis / Feng WANG, H.E. Wei, L.I. Xiang-ke // FAN J PANG. - 2014. - Vol. 34, №2. - P. 724-758. 18. Wu A.W. Neoadjuvant chemotherapy none for resectable gastric cancer (review) / The cochrane collaboration // A.W. Wu, G.W. Xu, H.Y. Wang // Reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by Cochrane Collaboration and published in the Cochrane Library 2007, Issue 2. http://www.thecochranelibrary.com. 19. Xia G.G. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy on prognosis for gastric cancer patients after D2 dissection / G.G. Xia, C.H. Zhang, Z.W. Wei // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. - 2013. - Vol. 1 №51. - P. 447-451. 20. Zhang C.D. Neoadjuvant chemotherapy for nonmetastatic esophago-gastric adenocarcinomas: a systematic review and meta-analysis / C.D. Zhang, Y.J. Zeng, H.W. Li // Cancer invest 2013. - Vol. 31, № 6. - P.421-431. 21. Zhang Y.W. Chemotherapy for patients with gastric cancer after complete resection: A network meta-analysis / Y.W. Zhang, Y.L. Zhang, H. Pan // World J gastroenterol. - 2014. - Vol. 20, № 2. - P. 584-592.

ХІМІОТЕРАПІЯ РАКА ЖЕЛУДКА. МЕТААНАЛІЗИ

*Р.В.Сенютович, А.И.Иващук, К.В.Баранников,
В.М.Пилипов, М.А.Сенютович, В.Ю. Бодяка,
О.В.Чорный*

Резюме. Представлен обзор метаанализов по химиотерапии рака желудка за 2010-2013 годы. Палиативная химиотерапия продолжает жизнь больных на несколько месяцев. Роль нео-и адьювантной химиотерапии неоднозначна. Химиотерапевтическое лечение рака желудка рекомендуется к клиническому использованию и дальнейшему изучению.

Ключевые слова: рак, желудок, химиотерапия, метаанализ.

CHEMOTHERAPY OF GASTRIC CARCINOMA

*R.V.Senyutovich, O.I.Ivashchuk, K.V.Barannikow,
V.M.Pylypiv, R.V.Senyutovich, V.Y.Bodyaka, O.V.Cnornuy*

Abstract. The data of metaanalysis of gastric carcinoma chemotherapy during 2010-2013 years are presented. Palliative chemotherapy prolongs the life of patients for some months. Role of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy is not simple. Chemotherapy treatment of gastric carcinoma is recommended to clinical use and further research.

Key words: cancer, stomach, chemotherapy, metaanalysis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

W.Stephanyk Prykarpatsky University

Ministry of Public Health of Ukraine

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49).-P.154-161.

Надійшла до редакції 05.08.2014

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

*© Р.В.Сенютович, О.І.Іващук, К.В.Баранніков, В.М.Пилипів,
М.А.Сенютович, В.Ю.Бодяка, О.В.Чорний, 2014*

UDC 616.341 / .345-008.87-08: 615,332

*I.Y.Sydorchuk,**O.I.Holyar,**M.O.Sokolenko*Bukovyna state medical university,
ChernivtsyTHE DEGREE OF TETRACYCLINE
INFLUENCE ON THE INTESTINE
MICROBIOCENOSIS AND ITS
CORRECTION BY "BIFIFORM - 21"

Key words: *microbiome, large and small intestine, normal flora, dysbacteriosis, tetracycline.*

Abstract: *The paper presents a theoretical synthesis and scientific solution of scientific problem, grounded on the experimental side effects of broad-spectrum antibiotic (tetracycline hydrochloride) on qualitative and quantitative composition of the microbiota in the biological layer on mucus membrane of colon and distal part of small intestine; substantiation of self-healing process within 10 days qualitative and quantitative composition of the microbiota of given biotype, depending on the dose of tetracycline (average and maximum therapeutic dose) orally administered white rats, and the influence of probiotic "Child powder Biform number 21" on the restoration of the qualitative and quantitative composition of the gut microbiome.*

Accumulated in our country and around the world a vast experience of antibiotics allowed review of the basic principles and concept of their purpose, to make the most efficient use of different groups of antibiotics, however, to prevent or minimize the level of side effects and complications of varying severity. Determination of the optimal dose of antibiotic in the causal treatment is extraordinary and crucial to the successful treatment of bacterial infectious diseases [1, 2]. The inefficiency of causal antibiotic therapy may be associated with uneffective selection of therapeutic doses. Small doses often provide therapeutic concentrations in the blood and tissues, but leading to a lack of success in treatment, or transition of diseases to a chronic form, and the formation of resistance of the pathogen to antibiotic [3]. A typical example of this error is the usage of tetracyclines in adult patients of a single dose of 10 mg / kg or less, while the average therapeutic dose is 20 mg / kg [4].

The use of antibiotics in medical practice, in some cases is accompanied by the development of side effects, reactions, life-threatening to patients. In recent years, this problem is given the utmost importance both in domestic and foreign publications. Years of experience in the use of antibiotics leads to the objective analysis and synthesis of their application and to the formulation of basic fundamental concepts of characteristics of adverse reactions and processes [5]. In most cases, causal treatment with antibiotics is accompanied by the formation of varying degrees of intestinal dysbiosis / dysbacteriosis. Formed under the influence of various factors, primarily on the use of antibiotics,

gastro - intestinal dysbiosis can be hardly corrected, which significantly complicates the course of disease treatment [6, 7].

However, the mechanism for violations microbiome with antibiotics, depending on the dose and the duration of use of broad-spectrum antibiotics is not known, and also the guidelines on use of probiotics after antibacterial agents depending on their doses is not developed [8, 9]. Experimental studies are aimed to establish violations species composition and population levels of microbiome under the influence of different doses of broad-spectrum antibiotics, duration of use, taking into account function of the immune system and the methods of application for pre- and probiotics to correct qualitative and quantitative composition of the microbiome habitat [10].

Materials and methods

The experimental study was conducted on 70 white inbred albino rats weighing 180 - 220 g. The animals were obtained from the vivarium of Bukovina state medical university, they were kept under standard conditions on a standard diet and taken in experiment after a 2 - week quarantine in the absence of any signs of disease. Experiments were conducted in accordance with the Law of Ukraine № 3447-IV and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for research and other purposes.

Effect of different doses of tetracycline on the microbiota of the large and distal small intestine was studied by daily oral administration with metallic probe directly into the rat's stomach within 5 days in a volume less than 1 ml tetracycline at avera-

therapeutic dose (20 mg / kg) and maximum (50 mg / kg). Control animals within 5 - days were injected daily with 1 ml isotonic sodium chloride solution into the stomach.

The process of self-healing was performed by accepted in standard vivarium conditions for 10 days after administration of different doses of tetracycline.

Species composition and population-level microbiome different habitats studied microbiological and mycological method I.Y.Sydorchuk, O.I.Holyar (2009 - 2010), [12 - 15].

Results and Discussion

The first stage of research was to study the species composition and population levels and the microbiota of biological layer in mucus membrane of the distal part of small intestine and the large intestine.

The effect of different therapeutic doses of tetracycline hydrochloride (medium - 20 mg / kg and maximum - 50 mg / kg) on the species composition (qualitative) and the population (quantitative) level of indigenous obligate anaerobic bacteria of the genus *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Bacteroides* and facultative anaerobic bacteria of the genus *Enterococcus*, and the qualitative and quantitative composition of facultative anaerobic and aerobic *Enterobacteriaceae* (bacteria of the genus *Escherichia*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Edwardsiella*, *Pantoteya*, *Staphylococcus*, etc.)

Hydrochloride tetracycline in dose of 20 mg / kg (therapeutic dose) administered for 5 days directly into the stomach of intact white rats leads to minor changes in species composition and population levels but deep violations of oral microbiota of the colon by reducing the quantitative composition of autochthonous obligate anaerobic bifidobacteria, lactobacilli, eubacteria ($p < 0.001$) and significant ($p < 0.001 - < 0.05$) increase in population-level electives *Bacteroides*, peptokokki, clostridia, enterobacteria (*edwardsiyelamy*, *pantoteyamy*, *Klebsiella*, *Proteus*).

That dose of tetracycline hydrochloride weakens the colonization resistance of the mucous membrane of the colon due to profound changes in species composition of the microbiota biological layer on mucus membrane of habitat. That leads to the elimination of bifidobacteria, eubacteria, enterococci, peptostreptokokki and colonization of the colon mucosa conditionally pathogenic enterobacteria (*edwardsiyelamy*, *Klebsiella*, *pantoteyamy*, *Proteus*), staphylococci, peptokokki, clostridium and pseudomonas.

Average dose of tetracycline hydrochloride in intact animals after 5 days of administration leads to a significant ($p < 0.01$) reduction in the number of lactobacilli and increase population levels of *Enterobacteriaceae* and *Bacteroides* and *E. coli*.

bacteriaceae and *Bacteroides* and *E. coli*.

Of particular importance in the formation of infection in the distal small intestine, which is characterized by significant vascularization and localization of lymphoid clusters associated with mucous membrane, the surface of which, is the most capable for resorption of antigens (microorganisms) comparatively other parts of the intestine. This gives it a propensity to contact with microorganisms, antibiotics and various chemicals. The treatment of acute infectious intestinal diseases using causal antibiotics, effects the intestines endogenous microbiota overgrowth (dysbiosis).

Colonization resistance of the mucosa of the distal small intestine under the influence of medium doses of tetracycline is undergoing profound changes, characterized by changes in qualitative and quantitative interrelations, thus reveals a pronounced deficit of obligate indigenous bifidobacteria, lactobacilli, enterococci, and peptostreptokokkipryepitelanoyi biofilm contamination of the mucous membrane of pathogenic and conditionally pathogenic enterobacteria, staphylococcus, clostridium and peptokokki that reach this biotope high population level, quantitative dominance coefficient and significance.

Thus, average therapeutic dose of tetracycline hydrochloride (20 mg / kg) per oral administration in intact white rats for 5 days leading to the elimination of the distal small intestine cavity enterococci, hay bacillus, peptostreptokokki, in some animals - bifidobacteria and lactobacilli. Under the impact of this dose it comes a powerful oral contamination of the distal small bowel pathogens (*Escherichia enterotoksyhenny*) and opportunistic (*Proteus*, *Klebsiella*, *pantoteyamy*, *edwardsiyelamy*) enterobacteria, staphylococci and bacteria of the genus *Clostridium*. As a result, in the cavity of the small intestine it creates a pronounced shortage of indigenous obligate anaerobic bifidobacteria, lactobacilli, eubacteria and enterococci, peptostreptokokki. Against this background, disrobbed increases the level of pathogenic and conditionally pathogenic enterobacteria, staphylococci and clostridia.

Using a medium therapeutic doses of tetracycline hydrochloride does not affect the quality and quantity of *Bacteroides*, eubacteria, but a growing number of *E. coli*.

Despite the frequent use of tetracycline at present, the effect of these drugs on the normal intestinal flora has not been studied. In previous studies we examined the influence of the features on abdominal mukoznu microbiota and the colon and the distal small intestine average therapeutic dose (20 mg / kg) of tetracycline hydrochloride. It is necessary to study side effects of antibiotic use at the maximum

therapeutic dose - 50 mg / kg.

The maximum therapeutic dose (50.0 mg / kg) of tetracycline hydrochloride introduced directly into the stomach for 5 days leads to a pronounced imbalance of microflorapreepithelial biofilm of mucosa membrane of the colon, characterized by sterilizing effect of antibiotic concerning endogenous obligate anaerobic, facultative anaerobic and aerobic bacteria. In preepithelial biofilm of mucosa membrane of the colon bacteroides are only in small amounts and conditionally pathogenic enterobacteria (*Klebsiella*, *pantoteyi*) *peptokokki* and *clostridia*, which contaminate mucosa membrane of the colon and reach the minimum population level.

Thus, the maximum therapeutic dose (50.0 mg / kg) of tetracycline hydrochloride, applied directly into the stomach of white rats for 5 days, caused the elimination of oral colon autochthonous obligate anaerobic bacteria of the genus *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus* and facultative anaerobic and aerobic - *Enterococcus*, *B. subtilis* (transient microorganisms) and contamination by pathogenic oral colon (enterotoksyhennymy *Escherichia*) and opportunistic pathogens (*Klebsiella*) enterobacteria, *peptokokki* and *clostridium*. Last microorganisms reach high population levels. This dose results in a sterilizing effect on the content of oral colon of experimental animals.

The main source of oral microflora in the distal small intestine is mucous microflora (microbiota preepithelial biological film mucosa) and to a lesser extent allochthonous microflora that falls into this habitat with food and drinks. Microflorapreepithelial biological film is the most stable and plays a significant role in colonization resistance and maintaining the health of the host. Therefore, the next step on the impact of the maximum therapeutic dose (50.0 mg / kg) of tetracycline on the microbiota of the distal small intestine microflorapreepithelial was to study the biological film of this habitat.

The process of self-healing within 10 days of the oral microbiota in the colon in experimental animals that received within 5 days maximum therapeutic dose of tetracycline hydrochloride (50 mg / kg), is characterized by the appearance of moderate population level in all animals indigenous obligate anaerobic bacteria of the genus *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* and facultative anaerobic and aerobic bacteria of the genus *Escherichia*, *Enterococcus*, *Bacillus*, decrease opportunistic enterobacteria sowing and emergence of yeasts of the genus *Candida* and other opportunistic microorganisms.

After the cessation of oral administration of tetracycline in doses of 50 mg / kg in the self-healing

within 10 days of emerging tend of normalization of oral microflora in the distal small intestine due to the appearance and achieving moderation in oral ulcers obligate indigenous bacteria of the genus *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus* and elimination of oral ulcers some genera of *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella*).

Preepithelial biofilm microbiota on mucosa of the distal small intestine tends to normalize due to the elimination of this habitat specific *Enterobacteriaceae* (*Pantotea*) and the emergence of indigenous obligate anaerobic bacteria of the genus *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium*, *Peptostreptococcus*, facultative anaerobic and aerobic bacteria of the genus *Enterococcus*, *Escherichia*, that achieve moderate population level and become dominant, forming the main habitat microbiota.

After creating a model of intestinal dysbiosis administration orally daily for 10 days of tetracycline in maximum therapeutic dose on the sixth day spent decontamination measures aimed to correcting qualitative and quantitative composition of the microbiota of oral and preepithelial biological film mucosa of colon and distal small intestine, with "Bififormu children powder 21."

Thus, oral use in animals of *Bififormu* at dysbiosis of III - IV degree for 10 days significantly improves the qualitative and quantitative composition of the microbiota of oral colon due to the appearance and achieving moderate (normal) population-level quantitative dominance coefficient and coefficient significance bacteria of the genus *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, *Escherichia*.

Above listed proved that the use of *Bififormu* within 10 days actively improves the qualitative and quantitative composition of microflora content cavity distal small intestine. However, full recovery during this period does not occur, requiring continuation of probiotics administration.

Conclusions

1. The average therapeutic dose of tetracycline hydrochloride (20 mg / kg), introduced directly into the stomach by metallic probe leads to minor changes in species composition and population levels deep violated of oral microbiota and biological preepithelial film mucosa of the colon and distal small intestine - reducing the quantitative composition of indigenous obligate anaerobic bacteria of the genus *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Eubacterium* ($p < 0,001$) and significant ($p < 0,001 - < 0,05$) increase in population levels of opportunistic bacteria of the genus *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium* and *Enterobacteriaceae* (bacteria of the genus *Klebsiella*, *Edwardsiella*, *Pantotea*, *Proteus*). The indicated dose

of antibiotics leads to the weakening of colonization resistance of the mucous membrane of the colon due to the profound changes of the quality of the microbiota preepithelial biological film that manifests elimination of biofilm preepithelialmucosa of the colon by representatives of indigenous obligate anaerobic microflora.

2. Maximum therapeutic dose of tetracycline (50 mg / kg) daily orally for 5 days shows a sterilizing effect on the content and in the biofilm preepithelialny mucosa of the colon and distal small intestine, contributing significantly reduced colonization resistance of the colon mucosa and distal small intestine and it can become a gateway to the penetration of pathogenic and conditionally pathogenic enterobacteria and others. through the wall of the colon into the blood and internal organs.

3. When using the average therapeutic dose of tetracycline (20 mg / kg) after 10 days oral microbiota and mucosa of the colon and distal small intestine is characterized by gradual slow (at 3.33 - 35.1%) growth of obligate indigenous bacteria of the genus Bifidobacterium, Lactobacillus, Eubacterium, but their population level remains unchanged. The state of mucosamicroflora (preepithelial biofilm) is characterized by increasing population levels, constancy index and quantitative dominance factor in bacteria Lactobacillus, Bacteroides, Peptococcus, Clostridium, Staphylococcus and opportunistic enterobacteria. This preepithelialbiofilm mucosa of the colon and distal small intestinearecontaminated with yeast fungi of Candida.

4. The process of self-healing within 10 days of the oral microbiota of the colon and distal small intestine of white rats for 5 days receive maximum therapeutic dose (50 mg / kg), tetracycline, characterized by the appearance of moderate population level in all animals indigenous obligate bacterial genus Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides, Peptostreptococcus, Enterococcus, Escherichia; decline in a sowing of opportunistic enterobacteria and yeast-like fungi contamination habitat genus Candida, other opportunistic microorganisms. The broken qualitative and quantitative composition of the microbiota preepithelial biofilm mucosa of the colon and distal small bowel restored by colonization of mucosal endogenous obligate autochthonous bacteria of the genus Bifidobacterium, Lactobacillus, Bacteroides, etc.

5. Comparative analysis of the natural self-healing oral microbiota and preepithelial biofilm intestinal mucosa (colon and distal small intestine) after using the average and maximum doses of broad-spectrum antibiotics, confirming that after using the maximum therapeutic dose that causes a sterilizing effect, the

process of the natural self-healing occurs more actively and intensively, which makes it possible to recommend the use of broad-spectrum antibiotics in maximum therapeutic doses for 5 days.

6 "Biform baby powder number 21" is an effective means of restoring the qualitative and quantitative composition of microflora and oral preepithelial biological film mucosa of the colon and distal small intestine of white rats in which intestinal dysbiosis was formed by a five-day administration of tetracycline in the maximum therapeutic dose (50 mg / kg).

Usage of Biform leads to decontamination and elimination of pathogens (*Escherichia enterotoksynnyh*) and opportunistic enterobacteria, peptococci, clostridia, staphylococci and other microorganisms.

References. 1. Effects of pro- and antibiotics on the intestinal homeostasis in a computer controlled model of the large intestine. / A.Rehman, F.A.Heinsen, K.Venema, M.Koenen, [et al.]. // Gastroenterology - 2011. - Vol. 140, № 5, Suppl. 1 - 852. p. 2. Dyachenko P.A., Antibiotics. End of era? / P.A.Dyachenko // Bulletin of the SSU series "Medicine". - 2012. - № 2. - Suppl. 5. - 19. 3. Kozlov S.N. Antybakterial preparations in clinical practice. / S.N.Kozlova, R.S.Kozlova / НДОТАР - Media. - 2010. - 232 p. 4. Копча V.S. Antibiotic resistance and probiotics: Thoughts and Facts / V.S.Kopcha // Infectious diseases. - 2009. - № 1. - Suppl. 76 - 81. 5. Polyak M.S. Antibiotic therapy. Theory and Practice. / M.S.Polyak // - InformMed. - 2010. - 424 p. 6. Posokhova K.A. Side effects of tetracycline antibiotics. / K.A.Posohova, O.P.Viktorov // Clinical Pharmacy. - 2004. - T. 8, № 2. - Suppl. 6 - 15. 7. Modern antibiotics and principles of rational antibiotic therapy (Part II) / V.S.Kopcha, M.A.Andreychin, Zh.O.Rebenok. [Etc.] // Infectious diseases. - 2012. - № 1. - Suppl. 64 - 75. 8. Tetracyclins: Side reactions in medical application. / A.Vyktorov, K.Posohova, E.Matveeva, etc. - 2006. // Family Medicine. - № 3. - Suppl. 40 - 41. 9. Borsch S.K. The biological compatibility of probiotic products for use in integrated circuits syndrome treatment of intestinal dysbiosis / S.Borsch, V.Mischuk, V.Blahodatnyi // Galician doctor Gazette. - 2008. - T. 15, № 1. - P. 5 - 8. 10. Kopcha V.S. Probiotics: Thoughts about the perspective of quality, efficacy and safety of antibiotic resistance / V.S.Kopcha // Bulletin of research. - 2011. - № 1. - P. 4 - 8. 11. Kuchmak O.B. Colon microbiota changes in patients with rheumatoid arthritis during Biform treatment / O.B.Kuchmak // Infectious diseases. - 2012. - № 3. - Suppl. 59 - 65. 12. Holyar O.I. Effect of tetracycline in doses of 50 mg/kg (maximum therapeutic dose) on the microbiota of the distal small intestine of white rats / O.I.Holyar, I.Y.Sydorchuk // General Pathology and Pathological Physiology - 2009 - V.4, № 2. - Suppl. 16 - 22. 13. Holyar O.I. Renewable efficiency "Biform Baby powder № 21" microflora of the distal small intestine of white rats with experimental dysbiosis / O.I.Holyar, I.Y.Sydorchuk // General Pathology and Pathological Physiology. - 2010, - V.5, № 1. - Suppl. 39 - 45. 14. Holyar O.I. Effect of "Biform baby powder number 21" to restore the colon microbiota rats treated orally for 5 days maximum (50.0 mg / kg) therapeutic dose of tetracycline hydrochloride / O.I.Holyar, I.Y.Sydorchuk // General Pathology and Pathological Physiology. - 2010, - V.5, № 4. - P. 5 - 10. 15. Bondarenko V.M. Dysbiosis and preparations with probiotic function / V.M.Bondarenko, A.A.Vorobev // Zh. Microbiology. - 2004. - № 1. - S. 84-92.

**СТЕПЕНЬ ВЛИЯНИЯ ТЕТРАЦИКЛИНА НА
МИКРОБИОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКА И ЕГО
КОРРЕКЦИЯ ПРЕПАРАТОМ "БИФИФОРМ-21"**

И.И. Сидорчук, О.И.Голяр, М.О.Соколенко

Резюме. В работе приведено теоретическое обобщение и научное решение научной задачи, которая проявляется в экспериментальном обосновании побочного действия

антибіотика широкого спектра действия (тетрацикліна гідрохлориду) на якісний та кількісний склад мікробіоти порожнини і приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої та дистального відділу тонкої кишки; обґрунтуванні процесів самовідновлення протягом 10 днів якісного і кількісного складу мікробіоти цього біотопу у залежності від дози (середньої і максимальної терапевтичної дози) при пероральному введенні білим крысам, а також вплив пробіотика "Біфіформ дитячий порошок № 21" на відновлення порушеного якісного і кількісного складу мікробіоти кишечника.

Ключевые слова: мікробіома, товста і тонка кишка, нормофлора, дисбактеріоз, тетрациклін.

**СТУПІНЬ ВПЛИВУ ТЕТРАЦИКЛІНУ НА
МІКРОБІОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКУ ТА ЙОГО
КОРЕКЦІЯ ПРЕПАРАТОМ "БІФІФОРМ-21"**

І.Й. Сидорчук, О.І.Голяр, М.О.Соколенко

Резюме. У роботі наведено теоретичне узагальнення і наукове вирішення наукової задачі, що виявляється в експериментальному обґрунтуванні побічної дії антибіотику

широкого спектру дії (тетрацикліну гідрохлориду) на якісний та кількісний склад мікробіоти порожнини і приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої та дистального відділу тонкої кишки; обґрунтуванні процесів самовідновлення протягом 10 днів якісного і кількісного складу мікробіоти цього біотопу у залежності від дози (середньої і максимальної терапевтичної дози) при пероральному введенні білим крысам, а також вплив пробіотика "Біфіформ дитячий порошок № 21" на відновлення порушеного якісного і кількісного складу мікробіоти кишечника.

Ключові слова: мікробіома, товста і тонка кишка, нормофлора, дисбактеріоз, тетрациклін.

Буковинський державний медичний університет

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.162-166.

Надійшла до редакції 01.09.2014

Рецензент – проф.С.А. Левицька

© І.Й. Сидорчук, О.І.Голяр, М.О.Соколенко, 2014

УДК: 616.98-008.6-074-02:616.36-002.1-099:547.262]-092.9

З.С. Скірак,**С.М. Андрейчин**ДВНЗ "Тернопільський державний
медичний університет імені
І.Я. Горбачевського МОЗ України"**ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ЕНДОГЕННОЇ
ІНТОКСИКАЦІЇ В УМОВАХ ГОСТРОГО
ТОКСИЧНОГО АЛКОГОЛЬНОГО
ГЕПАТИТУ****Ключові слова:** гострий токсичний
алкогольний гепатит, ендогенна
інтоксикація, печінка, зв'язувальна
функція сироваткового альбуміну.**Резюме.** У білих щурів із змодельованим гострим токсичним
алкогольним гепатитом на 2-гу добу виявлено підвищення рівня
ендогенної інтоксикації організму (МСМ254, МСМ280, ЕІІ) та
зниження показника зв'язувальної функції сироваткового альбу-
міну. Зазначені відхилення від норми на 7-й день експерименту
дещо зменшилися. Досліджено кореляційні зв'язки показників
ендогенної інтоксикації та зв'язувальної функції сироваткового
альбуміну.**Вступ**

Гострий токсичний алкогольний гепатит (ГТАГ) належить до тяжких форм алкогольної хвороби печінки, викликаній токсичним некрозом печінкових клітин внаслідок вживання великих доз алкоголю. Ця проблема є вкрай актуальною сьогодні, оскільки має місце зростання частоти захворюваності на дану патологію, що, в свою чергу, супроводжується інвалідизацією працездатного населення [2,4,5,10].

Синдром ендогенної інтоксикації (ЕІ) супроводжує кожне гостре чи хронічне захворювання, обтяжуючи клінічну картину хвороби та погіршуючи прогноз. Він полягає в накопиченні в крові біологічно активних компонентів внаслідок зниження функції детоксикації при посиленні катаболічних процесів. Вивчено причини, компоненти та механізми розвитку цього явища при багатьох гострих і хронічних внутрішніх патологіях, його вплив на перебіг захворювання та лікування [8,9]. Однак немає детального вивчення патогенетичних особливостей розвитку ЕІ при ГТАГ. Також, недостатньо досліджена зв'язувальна функція сироваткового альбуміну (ЗФСА) в перебігу цієї недуги.

Мета дослідження

Дослідити динаміку показників ЕІ та ЗФСА в умовах ГТАГ в експерименті на білих щурах.

Матеріали і методи

Експеримент виконано на нелінійних білих щурах-самцях масою 200-300 г. Усі тварини були розподілені на три групи. Першу склали 20 інтактних практично здорових тварин, другу - 17 щурів з ГТАГ, яких виводили з експерименту на другу добу від його початку, третю - 16 тварин з аналогічно змодельованою патологією, яких виводили на сьому добу від початку експерименту.

© З.С. Скірак, С.М. Андрейчин, 2014

ГТАГ моделювали шляхом одноразового внутрішньошлункового введення етанолу, який попередньо розводили в 0,9 % розчині натрію хлору, з розрахунку 12,5 мл 40 % розчину етанолу на 1 кг маси тіла [11]. Евтаназію білих щурів здійснювали методом тотального кровопускання із серця в умовах тіопентал-натрієвого наркозу. Досліди на експериментальних білих щурах проводили відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000) та узгоджених з положеннями "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose) (Страсбург, 1985) [3].

Комісією з питань біоетики державного вищого навчального закладу "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського (протокол № 2 від 21.04.2010 р.) порушень морально-етичних норм при виконанні даної науково-дослідної роботи не виявлено.

Молекули середньої маси (МСМ) визначали спектрофотометричним методом за методикою Габріелян та співавторів (1984 р.). Еритроцитарний індекс інтоксикації (ЕІІ) досліджували за методикою експрес-діагностики ендотоксикозу за рівнем адсорбційної здатності мембрани еритроцитів [1,7], ЗФСА - за методикою С.І. Чегера (1975 р.). Статистичну обробку виконано у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України" в програмному пакеті Statistica. Достовірність змін середніх величин визначали за критерієм Манна-Уїтні [6].

Обговорення результатів дослідження

Як видно з табл. 1, на 2-у добу після введення етанолу ЗФСА статистично достовірно знизилася стосовно контрольної групи на 17,2% ($p < 0,05$), а на 7-у добу даний показник зріс порівняно з попередньою групою на 9,1% ($p < 0,05$) і досягав рівня контролю ($p > 0,05$).

ГТАГ супроводжувався значною ЕІ. Так, на 2-у добу після його моделювання величина ЕІ збільшувалася на 97,0 %, що виявилось статистично достовірним ($p < 0,001$). Вміст у сироватці крові фракції МСМ254 зростав на 78,1 % ($p < 0,001$), фракції МСМ280 - у 2,25 рази ($p < 0,001$).

На 7-му добу показники ЕІ знижувалися порівняно з попереднім терміном спостереження.

Так, величина ЕІ ставала меншою, ніж через 2 доби - на 29,8 %, вміст у сироватці крові МСМ254 - на 11,8 %, МСМ280 - на 16,1 %. В усіх випадках ці відхилення виявилися статистично достовірними ($p < 0,001$).

Слід зауважити, що на 7-у добу після моделювання ГТАГ, досліджувані показники ЕІ не поверталися до рівня у контрольних тварин. Так, величина ЕІ перевищувала контроль на 38,2 %, вміст у сироватці крові МСМ254 - на 57,1 %, МСМ280 - на 89,0 %. В усіх випадках рівень значущості відмінностей склав $p < 0,001$.

Кореляційний аналіз досліджуваних показників ЕІ з ЗФСА показав (табл. 2), що у контрольній групі ці показники практично не корелювали.

Таблиця 1**Динаміка показників ендogenous інтоксикації при гострому токсичному алкогольному гепатиті ($M \pm m$)**

Показник	Контроль (n=20)	Гострий токсичний алкогольний гепатит (термін спостереження)	
		2-га доба (n=17)	7-ма доба (n=16)
ЕІ, %	28,57±0,77	56,30±0,34*	39,50±0,20* $p < 0,001$
МСМ ₂₅₄ , ум.од.	0,375±0,020	0,668±0,015*	0,589±0,006* $p < 0,001$
МСМ ₂₈₀ , ум.од.	0,264±0,032	0,595±0,004*	0,499±0,010* $p < 0,001$

Примітки: 1. * – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи; * – $p < 0,001$;

2. p – достовірність відмінностей між дослідними групами.

Таблиця 2**Коефіцієнти кореляції між зв'язувальною функцією сироваткового альбуміну і показниками ендogenous інтоксикації при гострому токсичному алкогольному гепатиті**

Показник	Контроль (n=20)	Гострий токсичний алкогольний гепатит (термін спостереження)	
		2-а доба (n=17)	7-а доба (n=16)
ЕІ	0,06	-0,27	0,88***
МСМ ₂₅₄	0,04	-0,63**	-0,47
МСМ ₂₈₀	-0,03	-0,49*	-0,60**

Примітка: * – достовірність коефіцієнта кореляції (* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$).

Коефіцієнти кореляції були в межах від -0,03 до 0,06 з рівнем значущості $p > 0,05$.

На 2-у добу після моделювання ГТАГ відмічався статистично достовірний від'ємний кореляційний зв'язок середньої сили ЗФСА із вмістом у сироватці крові МСМ254 ($p < 0,01$) і МСМ280 ($p < 0,05$). Кореляційний зв'язок із величиною ЕІ був від'ємний і слабкої сили. Проте він виявився статистично не достовірним ($p > 0,05$).

На 7-у добу після моделювання ГТАГ виник

сильний позитивний кореляційний між ЗФСА і величиною ЕІ ($p < 0,001$) та продовжував залишатися від'ємним кореляційний зв'язок середньої сили між ЗФСА та вмістом у сироватці крові МСМ280 ($p < 0,01$). Кореляційний зв'язок між ЗФСА і вмістом у сироватці крові МСМ254 знизився, продовжував залишатися від'ємним середньої сили, проте став статистично недостовірним ($p > 0,05$).

Таким чином, ГТАГ супроводжується вира-

женим ендотоксикозом, що на 2-у добу після його моделювання проявляється статистично достовірним зростанням величини ЕІ та вмісту в сироватці крові МСМ254 і МСМ280. На 7-у добу досліджувані показники зменшуються, що є вірогідно відмінним стосовно попереднього терміну спостереження ($p < 0,001$), проте продовжують значно перевищувати рівень контролю ($p < 0,001$).

Величина ЗФСА практично не корелює із показниками ЕІ в контрольній групі, проте на 2-у добу після моделювання ГТАГ з'являється статистично значущий негативний кореляційний зв'язок середньої сили ЗФСА із вмістом у сироватці крові МСМ254 і МСМ280 ($p < 0,05$). На 7-у добу показник ЗФСА починає володіти сильним позитивним кореляційним зв'язком із величиною ЕІ та продовжує залишатися середньої сили негативний кореляційний зв'язок із вмістом у сироватці крові МСМ280.

Значне збільшення рівня ЕІ організму білих щурів при ГТАГ зумовлено мабуть порушенням рівноваги між процесами анаболізму і катаболізму в бік останнього, що сприяє ураженню токсичними метаболітами відповідних органів та порушенню детоксикуючої функції печінки.

Висновки

1. ГТАГ у білих щурів супроводжується ЕІ організму і зниженням показника ЗФСА.

2. У різні терміни ГТАГ виявлено середню та сильну кореляцію різного спрямування між показниками ЕІ (МСМ254, МСМ280, ЕІ) та ЗФСА.

Література. 1. Габриэлян М.И. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях / М.И. Габриэлян, Э.Р. Левицкий, А.А., Дмитриев и др. // Метод. рекомендации. - М.: изд.-во Московск.ун-та - 1985. - 35 с. 2. Денисюк Я.С. Сучасні погляди на проблему алкогольної хвороби печінки (етіологія, патогенетичні механізми, клінічні прояви, принципи діагностики) / Я.С. Денисюк, М.А. Бичков // Гепатологія. - 2009. - № 4(6). - С. 4-8. 3. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах. Перший національний конгрес з біоетики, Київ, 2001 р. // Ендокринологія. - 2003. - Т. 8, №1. - С. 142-145. 4. Ивашкин В.Т. Токсический гепатит, вызванный отравлением суррогатами алкоголя / В.Т. Ивашкин, А.О. Буеверов // Рос. ж. гепатол., гастроэнтер., колопроктол. - 2007. - № 1. - С. 4-8. 5. Ивашкин В.Т. Алкогольно-вирусные заболевания печени / В.Т. Ивашкин, М.В., Маевская // М.: Литтерра, 2007. - 160 с. 6. Реброва О.Ю. / Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М., МедиаСфера, 2002. - 312 с. 7. Тагайбаев А.А. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А. Тагайбаев, А.А. Кургузкин // Лабораторное дело. - 1988. - № 9. - С. 22-24. 8. Трубич Н.Я. Динаміка показників ендогенної інтоксикації у щурів за умов гострого отруєння парацетамолом на тлі хронічного ураження солями кадмію та свинцю / Н.Я. Трубич, І.Я. Криницька // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. - 2010. - Вип. 39. - С. 31-34. 9. Фейса С.В. Эндогенна інтоксикація та можливість її медикаментозної корекції у пацієнтів із хронічними дифузними захворюваннями печінки / С.В. Фейса, І.В. Чопей // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. - 2011. - Вип. 40. - С. 155-199. 10. Чайка Ю.І. Порівняльна оцінка морфологічних проявів пер-

винного неалкогольного та алкогольного стеатогепатитів // Гепатологія. - 2012. - № 3. - С. 46-54. 11. Panchenko L.F. Effect of chronic ethanol treatment on peroxisomal acyl-cooxidase activity and lipid peroxidation in rat liver and heart / L.F. Panchenko, S.V. Pirozhkov, S.V. Popova, V.D. Antonencov // Experimentia. - 1997. - V. 43, № 5. - P. 580-581.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО ТОКСИЧЕСКОГО АЛКОГОЛЬНОГО ГЕПАТИТА

З.С. Скирак, С.М.Андрейчин

Резюме. В белых крыс с смоделированным острым токсическим алкогольным гепатитом на 2-е сутки выявлено повышение уровня эндогенной интоксикации организма (МСМ254, МСМ280, ЭИИ) и снижение показателя связывающей функции сывороточного альбумина. Указанные отклонения от нормы на 7-ой день эксперимента несколько уменьшились. Исследованы корреляционные связи показателей эндогенной интоксикации и связывающей функции сывороточного альбумина.

Ключевые слова: острый токсический алкогольный гепатит, эндогенная интоксикация, печень, связывающая функция сывороточного альбумина.

DYNAMICS OF ENDOGENOUS INTOXICATION INDICES UNDER CONDITIONS OF ACUTE ALCOHOLIC TOXIC HEPATITIS

Z.S. Skirak, S.M.Andreychyn

Introduction. Acute toxic alcoholic hepatitis (ATAH) belongs to the severe forms of alcoholic liver disease caused by toxic necrosis of liver cells due to use of large doses of alcohol. The syndrome of endogenous intoxication (EI) accompanies each acute or chronic disease, burdening the clinical picture of the disease and worsening prognosis. However, there is no detailed study of pathogenetic features of the development of EI at ATAH. Also, binding function of serum albumin (BFSA) in the course of this disease is not sufficiently studied.

The purpose of the study. To explore the dynamics of indicators EI and BFSA under conditions of ATAH.

Research Methods. The experiment was performed on nonlinear white male rats weighing 200-300 g. All animals were divided into three groups. The first consisted of 20 healthy intact animals, the second one included 17 rats with ATAH, which was taken out of the experiment on the second day of its commencement, and in the third group there were 16 animals with similarly modeled pathology, which was taken out on the seventh day from the beginning of the experiment.

ATAH was modeled by a single intraperitoneal introduction of ethanol, which was pre-diluted in 0.9% sodium chloride, at the rate of 12.5 ml of 40% ethanol solution per 1 kg of body weight.

The molecular mean weight (MIW) was determined spectrophotometrically by the method of Garbielyan et al (1984). Erythrocyte index of intoxication (EII) investigated by the method of rapid diagnosis of endotoxemia in terms of adsorption capacity of erythrocyte membranes. BFSA - by the method of S.I Chehera (1975). These numerical values are statistically processed. The reliability of changes were determined according to Mann-Whitney criterium.

Results and discussion. In rats with simulated ATAH the were enhancement of EI (MIW254, MIW280, EII) and a decrease of BFSA were found on the 2nd day. These deviations from the norm slightly reduced on the 7-th day of the experiment.

Conclusions:

1. ATAH in white rats is accompanied by EI and decline BFSA.

2. During different periods of АТАН it has been revealed moderate and strong correlation between the performance of different orientation EI (MIW254, MIW280, EII) and BFSA.

Key words: acute toxic alcoholic hepatitis, endogenous intoxication, liver, binding function of serum albumin.

SHEI "Ternopil state medical university named after I. Ya. Horbachevsky of MPH of Ukraine"

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.167-170.

Надійшла до редакції 29.08.2014

Рецензент – проф. А.М. Сокол

© 3.С. Скірак, С.М. Андрейчин, 2014



УДК [535.361+535.51]:611.846.018-053.1

О.В. Собко,**І.Ю. Олійник,****¹О.Г. Ушенко**Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці¹Чернівецький національний
університет імені Ю. Федьковича**СТОКС ПОЛЯРИМЕТРИЧНЕ
КАРТОГРАФУВАННЯ КРИСТАЛІЧНОЇ
ПОБУДОВИ РЕЧОВИНИ
ГІСТОЛОГІЧНИХ ЗРІЗІВ ОКОРУХОВИХ
М'ЯЗІВ ПЛОДІВ ЛЮДИНИ****Ключові слова:** плід, окоруховий м'яз, очна ямка, стокс поляриметр, параметр кристалізації, вектор Стокса, статистичний момент.**Резюме.** Дослідивши особливості кристалічної побудови гістологічних зрізів окорухових м'язів плодів людини 5-10 місяців внутрішньоутробного розвитку методом стокс поляриметричного картографування нами вперше запропоновано метод стокс поляриметричного статистичного аналізу мікроскопічних зображень їх гістологічних зрізів. Вивчено основні взаємозв'язки між змінами набору статистичних моментів 1-го - 4-го порядків, які характеризують координатні розподіли параметра ступеня кристалізації та особливостями часової просторової структуризації речовини окорухових м'язів плода різного періоду розвитку - найбільш чутливими виявився статистичний момент 1-го порядку з наступним діапазоном зміни власних значень $\{\Delta Z_1(S_j)=2,41$.**Вступ**

Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної науково-дослідної роботи кафедр анатомії людини імені М.Г. Туркевича (зав. - проф. Б.Г. Макар), анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії (зав. - проф. Ю.Т. Ахтемійчук) Буковинського державного медичного університету "Закономірності перинатальної анатомії та ембріотопографії. Визначення статевих-вікових особливостей будови і топографоанатомічних взаємовідношень органів та структур в онтогенезі людини", № державної реєстрації 0110U003078.

Дослідивши особливості орієнтаційної побудови гістологічних зрізів параорбітальної клітковини та окорухових м'язів [3-4] вважаємо за доцільне провести вивчення особливостей кристалічної побудови гістологічних зрізів окорухових м'язів методом стокс поляриметричного картографування. Дана робота є актуальною в ключі вивчення проблеми зниження перинатальної захворюваності та смертності, враховуючи неможливість її вирішення без поглибленого вивчення періодів ембріогенезу і раннього фетогенезу з використанням сучасних методів дослідження, які в більшості визначають подальший розвиток плода та новонародженого [2]. Важливо встановити морфологічні особливості розвитку і становлення топографоанатомічних взаємозв'язків структур очноямкової ділянки в пренатальному онтогенезі людини як з метою вивчення

фізіологічної норми, так і диференційної діагностики патологічних процесів [1].

Мета дослідження

Вивчити особливості кристалічної побудови гістологічних зрізів окорухових м'язів у плодів 5-10 місяців внутрішньоутробного розвитку методом стокс поляриметричного картографування.

Матеріал і методи

Для описання топографічної структури класичних мікроскопічних зображень ми використали поляризоване лазерне випромінювання з наступним обчисленням набору параметрів математичного вектора Стокса, який найбільш інформаційно повно характеризує орієнтаційну та полікристалічну побудову біологічних препаратів [5-7]. Для об'єктивної характеристики координатних розподілів у площині біологічного препарату параметрів вектора Стокса обчислювалися за стандартною програмою MATLAB 6 статистичні моменти 1-го - 4-го порядків. Серед набору параметрів вектора Стокса ми обрали координатний розподіл значень четвертого порядку в точках мікроскопічного зображення біологічного препарату, який несе найбільш повну інформацію про полікристалічну побудову його речовини. Значення $S_4=1$ відповідають мінімальному ступеню кристалізації. Значення $S_4=0$ відповідають максимальному ступеню кристалізації. У подальшому параметр S_4 будемо називати "параметром

кристалізації" морфологічної побудови біологічного препарату. Вимірювання координатних розподілів (двовимірні масиви значень у площині зразків) параметрів вектора Стокса виконувалося у розташуванні (рис. 1) стандартного стокс поляриметра [8-11].

промінювання зразків 6 проводилося паралельним ($\varnothing=2 \times 10^3 \mu\text{m}$) слабко інтенсивними ($W=5,0 \text{ mW}$) пучками He-Ne ($\lambda_1=0,6328 \mu\text{m}$) і He-Cd ($\lambda_2=0,405 \mu\text{m}$) лазерів 1. Поляризаційний опромінювач складався з чверть хвильової пластинки

3 та поляризатора 4. Зображення зразків 6 за допомогою поляризаційного мікрооб'єктиву 7 (Nikon CFI Achromat P, фокусна відстань - 30 мм, апертура - 0.1, збільшення - 4x) проектувалося у площину світлочутливої площинки CCD-камери 10 (The Imaging Source DMK 41AU02.AS, monochrome 1/2" CCD, Sony ICX205AL (progressive scan); роздільна здатність - $m \times n = 1280 \times 960$; розмір світлочутливої площинки - $7600 \times 6200 \text{ мкм}$; чутливість - 0.05 f ; динамічний діапазон - 8 bit; SNR - 9 bit, відхилення фоточутливої характе-

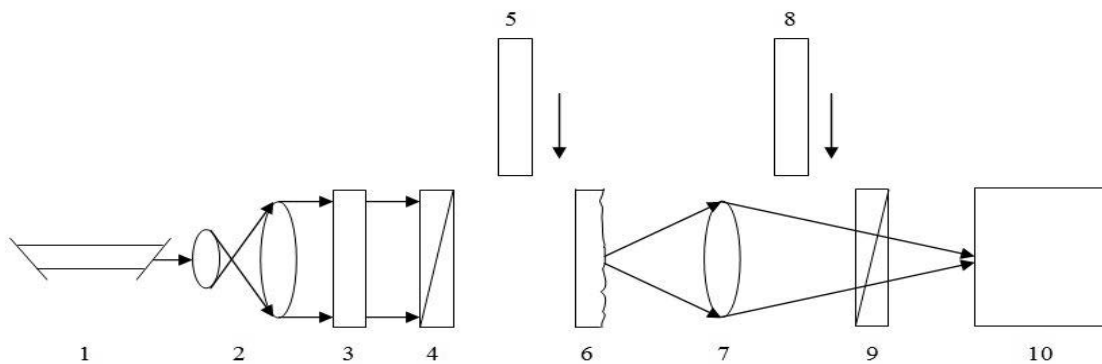


Рис. 1. Оптична схема стокс поляриметра. Пояснення у тексті

ристики від лінійної не більше 15 %). Поляризаційний аналіз зображень зразків 6 відбувався за допомогою чверть хвильової пластинки 8 та поляризатора 9.

Обчислення параметру кристалізації S_4 у межах кожного пікселя цифрової камери 10 відбувалось за допомогою формули $S_4 = I_{\odot} - I_{\ominus}$ (1). Тут $I_{\odot, \ominus}$ - інтенсивності перетвореного об'єктом випромінювання, що пройшло крізь право (\odot) і ліво (\ominus) циркулярно поляризований фільтр 8, 9 [5].

Як основний аналітичний інструмент для оцінювання розподілів орієнтаційного параметру

S_2 ($m \times n$) використовувалися статистичні моменти першого (Z_1), другого (Z_2), третього (Z_3) і четвертого (Z_4) порядків, які обчислювалися за такими алгоритмами [8]

$$\begin{aligned} Z_1 &= \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N q_j; \\ Z_2 &= \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (q_j^2)}; \\ Z_3 &= \frac{1}{Z_2^3} \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (q_j^3); \\ Z_4 &= \frac{1}{Z_2^4} \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N (q_j^4), \end{aligned}$$

де N - кількість елементів дискретизації, що визначається числом пікселів світлочутливої площадки CCD-камери.

Під статистичним моментом першого порядку будемо розуміти середнє значення випадкових величин координатних розподілів параметрів вектора Стокса.

Під дисперсією (статистичний момент другого порядку) випадкової величини будемо розуміти міру розкиду даної випадкової величини, тобто її відхилення від математичного очікування.

Асиметрією називають величину (статистичний момент третього порядку), яка характеризує відхилення від нормального розподілу випадкової величини

Під ексцесом (статистичний момент четвертого порядку) будемо розуміти міру гостроти "піку" розподілу випадкової величини.

Обговорення результатів дослідження

На рис.2 - рис.4 приведено результати досліджень координатних дво- (фрагменти (1)) та тривимірних (фрагменти (2)) розподілів і гістограм (фрагменти (3)) розподілів параметру кристалізації поляризаційно відфільтрованих мікроскопічних зображень гістологічних зрізів окорухових м'язів плодів на різних етапах розвитку. У

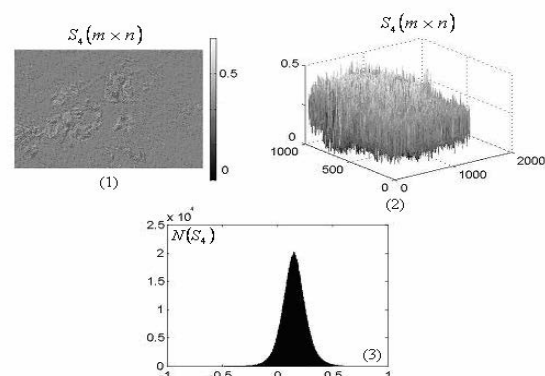


Рис. 2. Дво- (фрагмент (1)) та тривимірних (фрагмент (2)) розподілів і гістограма (фрагмент (3)) розподілів параметру кристалізації S_4 гістологічних зрізів окорухового м'яза (5 місяців). Пояснення в тексті

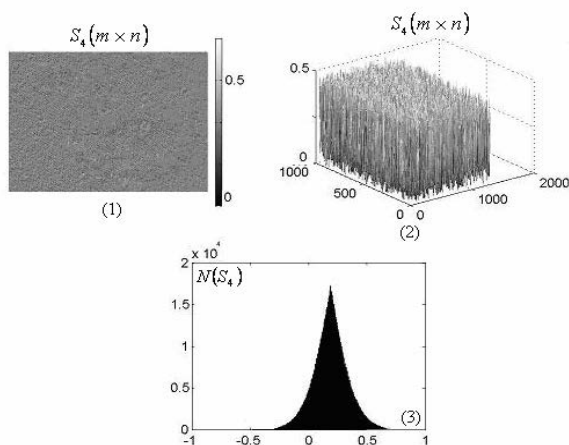


Рис. 3. Дво- (фрагмент (1)) та тривимірних (фрагмент (2)) розподілів і гістограма (фрагмент (3)) розподілів параметру кристалізації S_4 гістологічних зрізів окорухових м'язів (7 місяців). Пояснення в тексті табл. наведені дані часового моніторингу хронологічних залежностей величини статистичних моментів 1-го - 4-го порядків, які характеризують координатні розподіли параметру кристалізації S_4 , визначеного для серії гістологічних зрізів окорухових м'язів плодів різного періоду розвитку.

Порівняльний аналіз стокс поляриметричного вимірювання параметру S_4 серії поляризаційно відфільтрованих мікроскопічних зображень гістологічних зрізів окорухових м'язів (рис. 2 - рис. 4) виявив наступні особливості динаміки зміни ступеня кристалізації на різних етапах розвитку плода:

- На всіх етапах розвитку плода високі значення параметру кристалізації S_4 , визначеного шляхом поляризаційної фільтрації мікроскопічних

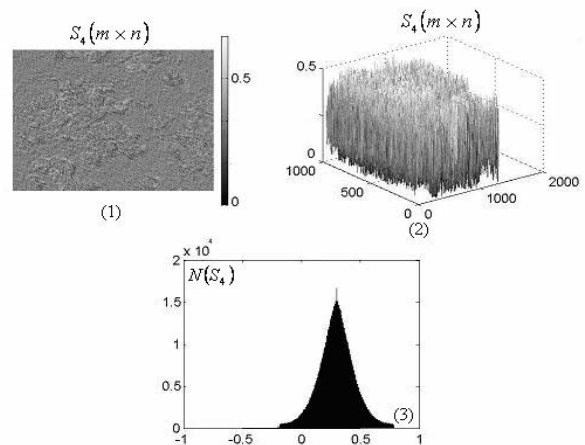


Рис. 4. Дво- (фрагмент (1)) та тривимірних (фрагмент (2)) розподілів і гістограма (фрагмент (3)) розподілів параметру кристалізації S_4 гістологічних зрізів окорухового м'яза (9 місяців). Пояснення в тексті

зображень (співвідношення (1)) у межах площини гістологічних зрізів окорухових м'язів (рис. 2 - рис. 4, фрагменти (1),(2)). Даний факт вказує на максимальну кристалізацію речовини даної біологічної тканини. Експериментально це впливає з того, що найбільш імовірними значеннями до періоду розвитку 5-6 місяців є значення $S_4=0.2$, які відповідають значному рівню кристалізації.

- Більш пізній етап (від 8 місяців до 10 місяців) трансформації фібрилярних мереж окорухових м'язів виявив формування максимального рівня кристалізації. Таке твердження ілюструє зростання величини середнього статистичного моменту 1-го порядку розподілу випадкових значень параметру кристалізації $S_4=0.15$ і $S_4=0.45$ (див. рис. 2 - рис. 4, фрагменти (2)). Вияв-

Таблиця

Статистичні $Z_{i=1,2,3,4}$ параметри, що характеризують координатні розподіли параметра кристалізації $S_4(m \times n)$ гістологічних зрізів окорухових м'язів плодів різного періоду розвитку

Параметри	5 місяців	6 місяців	7 місяців	8 місяців	9 місяців	10 місяців
Z_1	0,17	0,21	0,28	0,33	0,37	0,41
Z_2	0,23	0,21	0,19	0,17	0,16	0,14
Z_3	0,29	0,33	0,39	0,41	0,43	0,49
Z_4	0,58	0,66	0,73	0,75	0,79	0,83

лена тенденція статистичної трансформації координатних розподілів ступеня кристалізації підтверджує зростання просторового впорядкування фібрилярних сіток окорухових м'язів.

- У межах статистичного аналізу поляризаційно відфільтрованих мікроскопічних зображень еволюцію морфологічного впорядкування

побудови фібрилярної сітки окорухових м'язів ілюструють гістограми розподілів випадкових значень параметру кристалізації S_4 , які наведено на серії рис. 2 - рис. 4, фрагменти (3). Порівняльний аналіз таких залежностей виявив тенденцію зсуву локалізації екстремумів гістограм $N(S_4)$ зразків гістологічних зрізів окорухового

м'яза в ділянці більших значень S_4 . На ранніх етапах (5-7 місяців) головні екстремуми локалізовані в ділянці $S_4 = 0.35 \div 0.2$. На пізніх етапах (8-10 місяців) розвитку плода зсуваються у ділянку $S_4 = 0.35 \div 0.45$. Даний факт підтверджує значну кристалізацію речовини окорухових м'язів.

- Моніторинг часової зміни статистичних моментів 1-го - 4-го порядків, які характеризують розподіли ступеня кристалізації гістологічних зрізів окорухових м'язів виявив зростання всіх параметрів - $Z_1 \uparrow$, $Z_2 \uparrow$, $Z_3 \uparrow$, $Z_4 \uparrow$, які характеризують серію гістограм - табл.

Порівняльний аналіз одержаних даних про координатні розподіли параметра кристалізації S_4 гістологічних зрізів окорухових м'язів плодів різного періоду розвитку (див. табл.) виявив такі кількісні відмінності між значеннями статистичних моментів $Z_1(q)$ для розглянутого часового (5 місяців - 10 місяців) інтервалу розвитку окорухових м'язів плода.

$$\begin{cases} \Delta Z_1(S_4) = 2,41; \\ \Delta Z_2(S_4) = 1,64; \\ \Delta Z_3(S_4) = 1,69; \\ \Delta Z_4(S_4) = 1,43. \end{cases}$$

Як видно, структуризація та формування орієнтаційної узгодженості фібрилярної мережі окорухових м'язів взаємопов'язані із зростанням значень всіх статистичних моментів 1-го - 4-го порядків, які характеризують координатні розподіли параметра кристалізації досліджених гістологічних зрізів.

Найбільш чутливими до зміни ступеня кристалізації речовини окорухових м'язів плодів різного періоду розвитку виявився статистичний момент 1-го порядку, який характеризує координатні розподіли параметра поляризаційно відфільтрованих мікроскопічних зображень відповідних біологічних препаратів очної ямки.

Висновки

Вперше запропоновано метод стока поляриметричного статистичного аналізу мікроскопічних зображень гістологічних зрізів окорухових м'язів плодів різного періоду розвитку та застосовано об'єктивний статистичний аналіз (обчислення статистичних моментів 1-го - 4-го порядків) координатних розподілів параметрів вектора Стокса. Вперше запропоновано аналітичний параметр оцінювання морфологічної побудови набору біологічних препаратів очної ямки плодів різного періоду розвитку - параметр ступеня кристалізації. Експериментально досліджено координатні розподіли параметра ступеня кристалізації гістологічних зрізів окорухових м'язів

плодів різного періоду розвитку. Виявлено основні взаємозв'язки між змінами набору статистичних моментів 1-го - 4-го порядків, які характеризують координатні розподіли параметра ступеня кристалізації та особливостями часової просторової структуризації речовини окорухових м'язів плодів різного періоду розвитку - найбільш чутливими виявився статистичний момент 1-го порядку з наступним діапазоном зміни власних значень $\{\Delta Z_1(S_4) = 2.41$.

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне дослідити гістологічні зрізи зорового нерва плодів 5-10 місяців внутрішньоутробного розвитку для встановлення їх орієнтаційної та кристалічної побудови.

Література. 1. Олійник І.Ю. Обґрунтування лазерного поляриметричного дослідження біологічних тканин у пренатальному онтогенезі очноямкової ділянки людини / І.Ю. Олійник, О.В. Собко // Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини XXI ст. : Міжнар. наук.-практ. конф. (Одеса, 1-2 березня 2013): матеріали конф. - Одеса: ГО "Південна фундація медицини", 2013. - С. 89-94. 2. Собко О.В. Про актуальність лазерного поляриметричного дослідження біологічних тканин структур очноямкової ділянки у пренатальному онтогенезі людини / О.В. Собко // Хист: Всеукр. мед. ж. молодих вчених. - Чернівці: Мед-університет, 2013. - Вип. 15. - С. 210. 3. Собко О.В. Стокс поляриметричне картографування орієнтаційної побудови гістологічних зрізів параорбітальної клітковини плодів людини / О.В. Собко, І.Ю. Олійник, О.Г. Ушенко // Вісн. проблем біол. і медицини. - Полтава, 2014. - Вип. 3, том 3 (112). - С. 229-234. 4. Собко О.В. Стокс поляриметричне картографування орієнтаційної побудови гістологічних зрізів окорухових м'язів плодів людини / О.В. Собко, І.Ю. Олійник, О.Г. Ушенко // Вісн. проблем біол. і медицини. - Полтава, 2014. - Вип. 4, том 1 (113). - С. 189-194. 5. Polarization visualization and selection of biotissue image two-layer scattering medium / O.V. Angelsky, A.G. Ushenko, D.N. Burcovets, Yu.A. Ushenko // J. Biomed. Opt. - 2005. - Vol. 10, № 1. - P. 014010. 6. Polarization speckle-reconstruction of biological tissues architectonics: Part 1. Polarization correlometry of birefringence architectonics: singular approach / A.O. Angelskaya, Yu.A. Ushenko, Ye. Ushenko [et al.] // Proc. SPIE. - 2007. - Vol. 6635. - P. 66350KP. 7. Polarization phase reconstruction of biological tissue architectonics: Part 3. Polarization-correlative processing of images of statistical objects in the problem of visualization and topology reconstruction of their phase heterogeneity / A.O. Angelskaya, A.G. Ushenko, Yu.A. Ushenko [et al.] // Proc. SPIE. - 2007. - Vol. 6635. - P. 66350MP. 8. Polarization phase reconstruction of biological tissue architectonics: Part 4. Coherent introscopy of phase-inhomogeneous surface and layers / A.O. Angelskaya, A.G. Ushenko, Yu.A. Ushenko [et al.] // Proc. SPIE. - May 08, 2007. - Vol. 6635. - P. 66350N. 9. Ushenko A.G. Polarization introscopy of phase-inhomogeneous layers / A.G. Ushenko // Proc SPIE. - 2002. - Vol. 4900. - P. 1323-1326. 10. Ushenko Yu.A. Statistical structure of polarization-inhomogeneous images of biotissues with different morphological structures / Yu.A. Ushenko // Ukr. J. Phys. Opt. - 2005. - Vol. 6, № 2. - P. 63-70. 11. Ushenko A.G. Laser polarimetry of polarization-phase statistical moments of the objects field of optically anisotropic scattering layers / A.G. Ushenko // Опт. и спектр. - 2001. - Т. 91, № 2. - С. 313-317.

СТОКС ПОЛЯРИМЕТРИЧЕСКОЕ КАРТОГРАФИРОВАНИЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ВЕЩЕСТВА ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ СРЕЗОВ ГЛАЗОДВИГАТЕЛЬНЫХ МЫШЦ ПЛОДОВ ЧЕЛОВЕКА

О.В. Собко, И.Ю. Олійник, А.Г. Ушенко

Резюме. Исследованы особенности ориентационного строения гистологических срезов глазодвигательных мышц плодов человека 5-10 месяцев внутриутробного развития методом стока поляриметрического картографирования нами впервые предложен метод стока-поляриметрического статистического анализа микроскопических изображений их гистологических срезов. Изучены основные взаимосвязи между изменениями набора статистических моментов 1-го - 4-го порядков, которые характеризуют координатные распределения параметра степени кристаллизации и особенностей временной пространственной структуризации вещества глазодвигательных мышц плодов разных периодов развития - наиболее чувствительным оказался статистический момент 1-го порядка со следующим диапазоном изменения собственных значений $\{\Delta Z_1(S_4)=2.41$.

Ключевые слова: плод, глазодвигательная мышца, глазная ямка, сток поляриметр, параметр кристаллизации, вектор Стокса, статистический момент.

STOKES POLARIMETRIC MAPPING OF THE CRYSTAL STRUCTURE OF THE SUBSTANCE IN THE HISTOLOGICAL SECTIONS OF OCULOMOTOR MUSCLES OF THE HUMAN FETUSES

O.V. Sobko, I.Y. Oliinyk, I.O.G. Ushenko

Abstract. Objective. It is impossible to solve the problem of perinatal morbidity and mortality without advanced study of embryogenesis and early fetogenesis periods. Having examined the features of orientation structure of paraorbital tissue of histological sections [3, 4], we consider it expedient to study the features of crystal structure of histological sections in the oculomotor muscles of 5-10 months old human fetuses at their Stokes polarimetric mapping.

Material and methods of research. To describe the topographic structure of classical microscopic images of oculomotor muscles sections in 5-10 months old fetuses, we used polarized laser radiation with the following calculation of mathematical Stokes vector parameters, which characterize position finding and polycrystalline structure of biologicals in the most informative and complete way. Within the stokes vector parameters we have chosen the coordinate distribution of values S_4 (of the 4th order), in the dots of microscopic image of biological preparation, which bears the most complete information about polycrystalline structure of its substance. The values $S_4=\pm 1$ correspond to the minimum crystallization degree. The values $S_4=0$ correspond to the maximum crystallization degree. We measured coordinate distributions (two-dimensional file masses of values in the samples plane) of Stokes vector parameters in the location of a standard Stokes polarimeter.

Results. The comparative analysis of the findings concerning to coordinate distribution of crystallization parameter S_4 of the substance in histological sections of the fetal oculomotor muscles at different stages of growth detected the following quantitative differences

between the values of statistical moments $Z_1(q)$ for the time (5-10 months) period of the fetal oculomotor muscles growth:

$$\begin{cases} \Delta Z_1(S_4) = 2,41; \\ \Delta Z_2(S_4) = 1,64; \\ \Delta Z_3(S_4) = 1,69; \\ \Delta Z_4(S_4) = 1,43. \end{cases}$$

As it is seen, the structurization and formation of the position finding coordination of oculomotor muscles tissue fibrillar net and are interrelated with an increase of values of all statistical moments of the 1st - 4th orders, which characterize the coordinate distributions of the crystallization S_4 parameter of the histological sections under study.

The statistical moment of the first order, which characterizes the coordinate distributions of S_4 parameter of the filtered microscopic images of the corresponding biologicals of the eye pit by means of polarization proved to be the most sensitive to the change of the crystallization degree in the substance of the fetal oculomotor muscles at different stages of growth.

Conclusions. We were the first to suggest the method of Stokes polarimetric statistical analysis of histological sections of microscopic images of eye pit oculomotor muscles in the fetuses at different stages of their growth and to use objectively statistical analysis (calculation of the 1st - 4th orders statistical moments) of coordinate distributions of the Stokes vector parameters. For the first time analytical parameter for evaluation of the morphological structure of biologicals in the fetal eye pit at different stages of growth - the parameter of crystallization degree. Was suggested we have explored by means of an experiment the parameter coordinate distributions of crystallization degree in the fetal oculomotor muscles histological sections at different stages of growth. We have revealed the main interrelations between the changes in statistical moments of the 1st - 4th orders, characterizing coordinate distributions of the crystallization degree parameter, and the features of the spatial structure of the tissue substance in the fetal oculomotor muscles at different periods of the development - the statistical moments of the 1st order, with the consequent range of values change $\{\Delta Z_1(S_4)=2,41$ proved to be the most sensitive.

Key words: fetus, oculomotor muscle, eye pit, Stokes polarimeter, crystallization parameter, Stokes vector, statistical moment.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

¹Yu. Fedkovych National University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.171-175.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент - проф. В.Т. Бачинський

© О.В. Собко, І.Ю. Олійник, О.Г. Ушенко 2014

УДК 616.521:612.11:612-017.1

Н.А. Степан,

О.І. Денисенко

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ
ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА
ЕКЗЕМУ В СТАДІЇ ЗАГОСТРЕННЯ**Ключові слова:** екзема, цитокіни,
неоптерин.**Резюме.** Проведено визначення вмісту ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6 та фактору некрозу пухлин альфа і неоптерину у хворих на екзему в період загострення дерматозу. Встановлено, що в сироватці крові хворих на екзему має місце вірогідне зростання рівня неоптерину і прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , фактору некрозу пухлин альфа) на тлі неістотного збільшення протизапального інтерлейкіну ІЛ-4. Виявлено залежність змін досліджуваних показників від характеру клінічного перебігу дерматозу.**Вступ**

Екзема є одним з найбільш поширених алерго-дерматозів, яке в структурі дерматологічної захворюваності в різних регіонах України складає від 20% до 40% [1, 3]. На сучасному етапі екзема характеризується частими рецидивами, збільшенням частки поширених й ускладнених форм, торпідних до засобів базової терапії з тривалою втратою хворими дієздатності [2, 3], що і визначає важливе медичне та соціальне значення даного дерматозу [6, 7, 14].

Згідно сучасних даних, патогенез екземи є складним і багатофакторним [1, 2], де, поряд з екзогенними чинниками, вагому роль відіграють розлади імунологічної реактивності [7, 11], нейрогуморальної й ендокринної регуляції, генетична детермінованість [2], супутні захворювання органів травлення, які призводять до обмінних порушень, автосенсибілізації тощо [2, 13].

В останні роки все більша увага приділяється з'ясуванню патогенетичної ролі, в тому числі й при екземі, медіаторам запалення - цитокінам, які є регуляторами міжклітинної взаємодії, беруть участь у реалізації імунної відповіді тощо [8, 9], однак дані про їх роль у розвитку екземи поодинокі [4,10].

Відомо, що інтерлейкін-1 (ІЛ-1) - це прозапальний цитокін, який продукується переважно макрофагами, бере участь у пускових реакціях імунітету. Фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α) відносять до прозапальних цитокінів, його продукують різні типи клітин (моноцити-макрофаги, В- і Т-лімфоцити), він є медіатором специфічної і неспецифічної відповіді організму на патогени, служить важливою ланкою зв'язку між запальними та імунними реакціями. Відомо, що ІЛ-1 та ФНП- α синтезуються паралельно у відповідь на стрес-реакцію, мають здатність індукувати продукцію один одного. Інтерлейкін-6 (ІЛ-6), який

продукують різні типи клітин (переважно макрофаги, Т- і В-лімфоцити, фібробласти), є одним з найбільш активних цитокінів та володіє більш різноманітними ефектами, ніж інші цитокіни, що беруть участь в реалізації імунної відповіді і запальної реакції. Водночас інтерлейкін-4 (ІЛ-1), який синтезують активовані Т-хелпери 2-го типу, володіє протизапальним ефектом, пригнічує продукцію ІЛ-1, ФНП- α , ІЛ-6 та ІЛ-8, інгібує цитотоксичну активність Т-лімфоцитів, макрофагів [8, 9]. Разом з тим, цитокіни відносять до короткоживучих білків і пептидів, концентрація яких, визначена в середовищах організму, часто є нестабільною, яку не завжди можна вважати вірогідним критерієм ступеня тяжкості патологічного процесу в організмі хворих [5,12].

Водночас, згідно сучасних досліджень, одним із більш стабільних та надійних лабораторних показників, що відображає активність запалення й активацію клітинного імунітету, є неоптерин, який синтезують головним чином моноцити/макрофаги, бере участь у стимуляції лімфоцитів при хронічних запальних процесах, діє в тісному синергізмі з прозапальними цитокінами тощо [12, 15]. Однак даних щодо визначення рівня неоптерину у хворих на екзему у доступних джерелах літератури не виявлено.

Мета дослідження

Визначити окремі показники цитокінового профілю та неоптерину в сироватці крові хворих на екзему в період загострення дерматозу.

Матеріал і методи

Проведено обстеження 38 хворих на екзему, з них 21 - чоловічої й 17 - жіночої статі, віком від 18 до 79 років. У більшості (27 осіб - 71,0%) пацієнтів діагностовано мікробну форму екземи, у т.ч. варикозну, паратравматичну та мікотичну, у

решти 11 (29,0%) осіб - справжню (істинну) екзему. У 22 (57,9%) хворих на екзему патологічний процес на шкірі мав поширений характер, у 16 (42,1%) - був обмеженим. У 24 (63,2%) пацієнтів дерматоз мав хронічний перебіг, у 14 (36,8%) - діагностований вперше. Групу контролю склали 14 практично здорових осіб (донорів) такого ж віку.

У хворих на екзему визначали вміст у сироватці крові неоптерину та окремих про- й протизапальних цитокінів: інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1 β), ФНП- α , ІЛ-4 та ІЛ-6, дослідження проводили методом імуноферментного аналізу за відомими методиками з використанням діагностичних тест-систем ЗАТ "Вектор-Бест" (м. Новосибірськ, Росія) та "Neopterin ELISA" (Німе-

чина).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили методами статистичного аналізу з використанням комп'ютерних програм (Excel, Statistica 6.0), за вірогідну вважали різницю показників при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Внаслідок обстеження 38 хворих на екзему в період загострення дерматозу встановлено (табл.1) вірогідне ($p < 0,05$) порівняно з результатами обстеження осіб контрольної групи зростання у сироватці крові вмісту досліджуваних прозапальних цитокінів - ФНП- α (в 2,68 раза, $p < 0,01$) та ІЛ-1 β (у 2,32 раза, $p = 0,01$), а також рівня неоптерину (в 2,03 раза, $p < 0,05$).

Таблиця 1

Показники вмісту цитокінів та неоптерину у сироватці крові хворих на екзему ($M \pm m$)

Показники, одиниці виміру	Група контролю (n=14)	Хворі на екзему (n=38)	Вірогідність різниці показників
Неоптерин, нмоль/л	9,97 \pm 3,80	20,2 \pm 2,29	$p = 0,027$
Фактор некрозу пухлин- α , пг/мл	6,75 \pm 2,50	18,1 \pm 1,52	$p = 0,006$
Інтерлейкін-4, пг/мл	5,1 \pm 1,56	6,51 \pm 1,28	$p = 0,88$
Інтерлейкін-6, пг/мл	6,0 \pm 1,36	8,02 \pm 1,41	$p = 0,4$
Інтерлейкін-1 β , пг/мл	4,39 \pm 1,62	10,2 \pm 1,44	$p = 0,01$

Також у хворих на екзему встановлено (табл. 1) тенденцію ($p > 0,05$) до зростання порівняно з показниками практично здорових осіб вмісту в сироватці крові прозапального цитокіну ІЛ-6 (на 33,7%, $p > 0,05$) на тлі менш суттєвого підвищення рівня протизапального цитокіну ІЛ-4 (на 27,6%, $p > 0,05$).

Аналіз цитокінового профілю у хворих на екзему залежно від клінічної форми дерматозу (рис. 1) вірогідних відмінностей вмісту досліджуваних цитокінів у сироватці крові пацієнтів, що страждають на істинну та мікробну екзему, не виявив. Водночас у хворих на істинну екзему встановлено вірогідно вищий рівень неоптерину

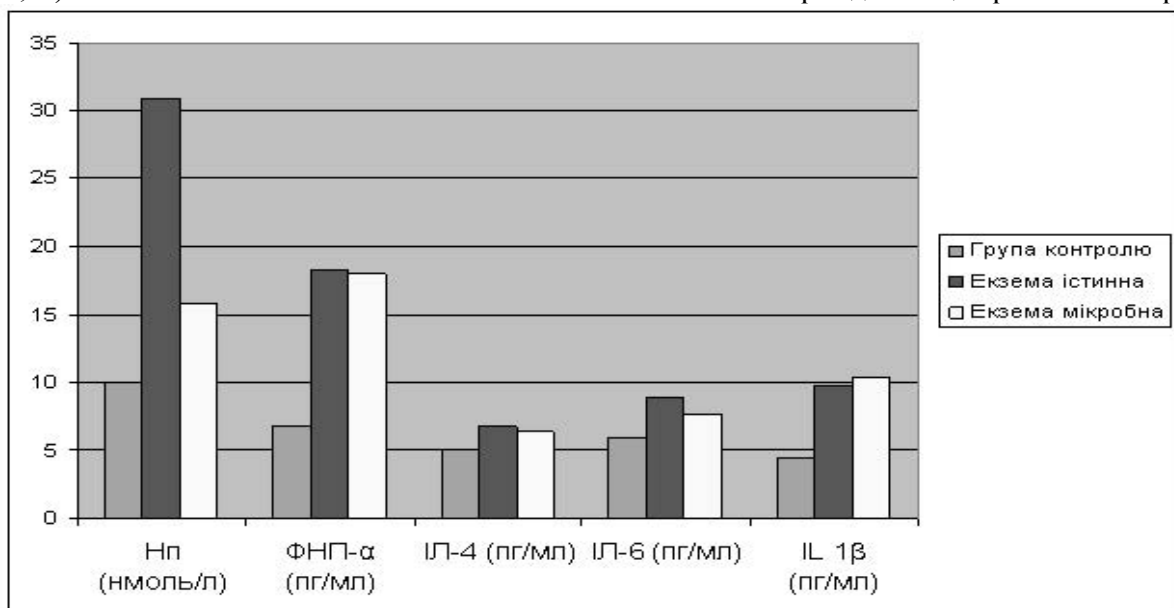


Рис. 1. Рівень неоптерину та цитокінів у хворих на істинну та мікробну екзему

як порівняно з показником групи контролю, так і хворими на мікробну форму дерматозу (відповідно: в 3,09 та 1,96 раза, $p < 0,01$).

Порівняльний аналіз рівня неоптерину та досліджуваних цитокінів у хворих на екзему з різною тривалістю дерматозу (рис. 2) засвідчив, що у хворих на хронічні часто рецидивуючі форми екземи порівняно з нетривалим (до 6 місяців) перебігом дерматозу має місце тенденція ($p > 0,05$) до більш істотного підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ФНП- α та неоптерину (відповідно на: 40,1%, 20,6% та 8,9%), у той час як рівень протизапального цитокіну ІЛ-4 був зниженим (у 2,38 раза, $p = 0,064$), що може бути однією з можливих причин хронізації екзематозного процесу в шкірі цих пацієнтів.

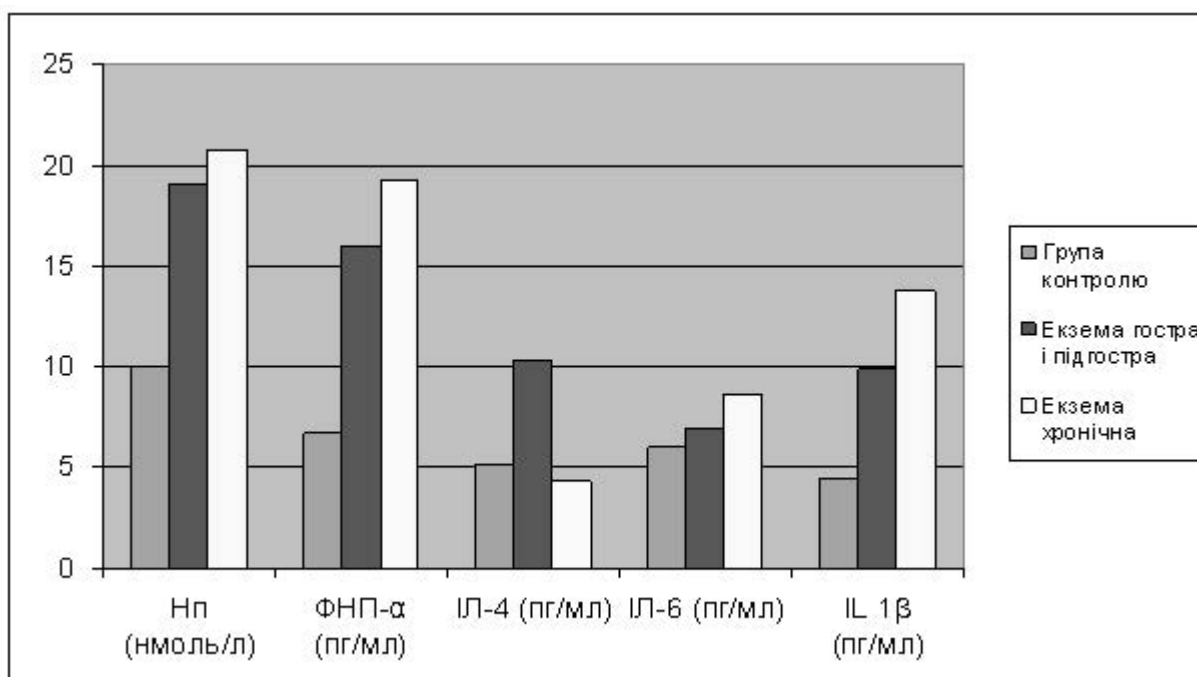


Рис. 2. Рівень неоптерину та цитокінів у хворих на екзему з різною тривалістю дерматозу

ностей досліджуваних показників не виявлено. Разом з тим, у хворих жіночої статі, у яких частіше осіб чоловічої статі реєстрували хронічні форми дерматозу з поширеним ураженням шкіри, помічено тенденцію до більш істотного порівняно з показниками контрольної групи підвищення рівня неоптерину (в 2,26 раза; у пацієнтів чоловічої статі - в 1,84 раза) і прозапальних цитокінів - ФНП- α та ІЛ-1 β (відповідно: в 2,87 та 2,80 раза; у хворих чоловічої статі: в 2,52 та 1,95 раза) на тлі тенденції до зниження рівня ІЛ-4 (в 1,57 раза порівняно з хворими чоловічої статі).

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про те, що у хворих на екзему в період загострення дерматозу має місце певний дисбаланс вмісту в сироватці крові про- й протизапальних цитокінів - вірогідне збільшення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α) на тлі

Визначення цитокінового профілю у хворих на екзему, залежно від площі ураження шкіри вірогідних відмінностей вмісту досліджуваних прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) у сироватці крові пацієнтів з обмеженим та поширеним ураженням шкіри не виявив. Водночас у хворих із поширеними формами дерматозу реєстрували більш істотне зростання рівня неоптерину (на 33,1%, $p = 0,27$) за одночасного вірогідного підвищення вмісту у сироватці крові таких пацієнтів ІЛ-4 (в 2,5 раза, $p < 0,05$).

При аналізі досліджуваних показників цитокінового профілю та неоптерину у сироватці крові хворих на екзему, ч залежно від місця їх проживання (в міських чи сільських населених пунктах) та залежно від статі пацієнтів вірогідних відмін-

неістотного зростання вмісту протизапального цитокіну ІЛ-4, який за тривалого перебігу дерматозу істотно знижується, що може бути однією з можливих причин хронізації екзематозного процесу в шкірі. Порівняльний аналіз вмісту в сироватці крові хворих на екзему досліджуваних показників вказує на те, що більш чутливим та стабільним маркером запального процесу в шкірі хворих на різні клінічні форми екземи є неоптерин, який можна застосовувати як критерій ефективності лікування даної категорії пацієнтів.

Висновки

У хворих на екзему в період загострення дерматозу встановлено вірогідне зростання вмісту в сироватці крові неоптерину і прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , фактор некрозу пухлин альфа) на тлі незначного збільшення протизапального цитокіну

(ІЛ-4), виявлено залежність змін досліджуваних показників від характеру клінічного перебігу дерматозу та показано діагностичне значення неоптерину як маркеру запального процесу при різних клінічних формах екземи.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою є розробка та визначення клінічної ефективності комплексних методів лікування хворих на екзему з диференційованим призначенням імунomodуючих препаратів з урахуванням стану цитокинового профілю.

Література. 1. Айзятуллов Ю.Ф. Современные особенности патогенеза и комплексной терапии аллергодерматозов / Ю.Ф. Айзятуллов // Ж. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва. - 2013. - № 1-2 (30). - С. 9-11. 2. Беляев Г.М. Современные аспекты патогенеза аллергодерматозов, лечение больных этой патологией (по данным литературы и опыту автора) / Г.М. Беляев // Дерматол. та венерол. - 2012. - № 2 (56). - С. 7-25. 3. Бодня К.І. Сучасний стан проблеми хронічних дерматозів / К.І. Бодня, Л.О. Кадельник // Бук. мед. вісник. - 2013. - Том 17. № 3 (67), ч. 2. - С. 94-99. 4. Болотная Л. А. Хронобиологические аспекты патогенеза хронической экземы / Л. А. Болотная, В. С. Калашникова // Дерматол. та венерол. - 2006. - № 1. - С. 14-17. 5. Бережная Н. М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н. М. Бережная // Цитокины и воспаление. - 2007. - Т.6., № 2. - С.26-34. 6. Височанська Т.П. Сучасні дані щодо етіопатогенезу екземи / Т.П. Височанська, Алхамел Мохамед, А.Ю. Бучинська // Мед. форум. - 2014. - № 2(02). - С. 41-48. 7. Денисенко О.І. Алергодерматози в йододефіцитному регіоні / О.І. Денисенко. - Чернівці : БДМУ, 2010. - 156 с. 8. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. - Киев: ООО Полиграф плюс, 2010. - 552 с. 9. Казмірчук В. С. Роль цитокинів у виявленні функціональних порушень імунітету / В. С. Казмірчук, Д. С. Мальцев // Ліки України. - 2004. - № 2. - С. 15-18. 10. Калашникова В. С. Оценка продукции различных цитокинов у больных хронической экземой / В. С. Калашникова // Проблемы медичної науки та освіти. - 2006. - № 3. - С. 77-79. 11. Кожа как орган иммунной системы / Т. Э. Боровик, С. Г. Макарова, С. Н. Дарчия [и др.] // Педиатрия. - 2010. - Т. 89, № 2. - С. 132-137. 12. Пустовалова Р. А. Неоптерин как показатель активности воспалительного этапа раневого процесса в коже / Р. А.

Пустовалова, М. Б. Петрова // Биомед. химия. - 2011. - Том 57, Вып. 4. - С. 461-468. 13. Charles J. Eczema / J. Charles, Y. Pan, G. Miller // Aust. Fam. Physicial. - 2011. Vol. 40, № 7. - С. 467. 14. Diagnosing chronic hand eczema by an algorithm: a tool for classification in clinical practice / T.L. Diepgen, T. Ruzicka, J.C. Prinz [et al.] // Clin. Experim. Dermatol. - 2011. - Vol. 36, № 6. - P. 595-601. 15. Neopterin as a Marker for Immune System Activation / C. Murr, B. Widner, B. Wirtleitner, P. Fuchs // Current Drug Metabolism. - 2002, Vol. 3, № 2. - С. 175-187.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ В СТАДИИ ОБОСТРЕНИЯ

Н.А. Степан, О.И. Денисенко

Резюме. Проведено определение содержания ИЛ-1?, ИЛ-4, ИЛ-6, фактора некроза опухолей альфа и неоптерина у больных экземой в период обострения дерматоза. Установлено, что в сыворотке крови больных экземой имеет место достоверное повышение уровня неоптерина и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1?, ФНО-?) на фоне несущественного увеличения противовоспалительного интерлейкина ИЛ-4. Выявлена зависимость изменений исследуемых показателей от характера клинического течения дерматоза.

Ключевые слова: экзема, цитокины, неоптерин.

CYTOKINE PROFILE OF THE PERIPHERAL BLOOD IN PATIENTS SUFFERING FROM ECZEMA IN THE ACUTE STAGE

N.A. Stepan, O.I. Denysenko

Abstract. Interleukins 1 β , 4, 6, tumor necrosis factor alpha and neopterin levels were determined in patients having acute period of eczema. A reliable growth of neopterin and pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α) levels was registered, where the minor increase of a pro-inflammatory interleukin-4 was found. A correlation between the investigated indicators and clinical picture of dermatosis was found.

Key words: eczema, cytokines, neopterin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi).

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49).-P.176-179.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

© Н.А. Степан, О.І. Денисенко, 2014

УДК 616.37/Д48

О.В.Ткачук,

М.А.Повар

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ПОРОЖНИННА ТА МУКОЗНА
МІКРОБІОТА ТОВСТОЇ КИШКИ В ЩУРІВ
ІЗ НАСЛІДКАМИ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ
ГОЛОВНОГО МОЗКУ**

Ключові слова: ішемія-реперфузія
головного мозку, товста кишка,
порожнинна та мукозна
мікрофлора, дизбактеріоз.

Резюме. Вивчено якісний та кількісний склад мікрофлори загального препарату товстої кишки в щурів із відстроченими наслідками ішемії-реперфузії головного мозку. Встановлено, що на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду в загальному препараті товстої кишки щурів формується дисбактеріоз (дисбіоз) з елімінацією фізіологічно корисних автохтонних облигатних біфідобактерій, лактобактерій, еубактерій, пептострептококів і контамінацією патогенними та умовно патогенними ентеробактеріями, стафілококами, бактеріями роду *Clostridium*, пептококом та дріжджоподібними грибами роду *Candida*.

Вступ

Синантропні мікроорганізми кишечника беруть активну участь в індукції імунної толерантності до організму носіїв, координуючи нормальні імунні реакції. Порушення нормального діалогу між організмом господаря і мікробіотою кишечника може призвести до розвитку автоімунних захворювань [5, 8]. Останнім часом у науковій літературі з'являється все більше фактів, які підтверджують наявність двобічної нейрогуморальної системи зв'язку між мікробіотою кишечника та морфофункціональним станом головного мозку, відомою як "вісь мікробіота кишечку-мозок" [8, 10, 13]. Встановлено основні механізми даних взаємозв'язків, які можуть опосередковуватися через вегетативну нервову систему, активацію місцевих нейронів в кишечних сплетеннях та через імунну систему, зокрема, прозапальні цитокіни [8, 9, 11, 12]. Дисбіотичні зміни в дистальному відділі кишечника причетні до багатьох психоемоційних розладів та виникнення автоімунних уражень мозку [4-7]. Враховуючи наявність автоімунного компонента в перебігу ішемічно-реперфузійного ушкодження головного мозку, логічно очікувати на постішемічні зміни мікробної екології кишечника. Якщо для тонкої кишки наявність дисбіотичних порушень за умов ішемії-реперфузії головного мозку - доведений факт [3], то мікробна екологія порожнинної та мукозної мікробіоти товстої кишки за цих умов залишається недослідженою.

Мета роботи

Вивчити видовий і популяційний склад порожнинної та мукозної мікрофлори товстої кишки в

щурів із відстроченими наслідками неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку.

Матеріал і методи

Неповну глобальну ішемію мозку моделювали шляхом припинення кровотоку по загальних сонних артеріях протягом 20 хв. із наступною реперфузією. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під каліпсоловим наркозом на 12-ту добу постішемічного періоду.

Усі втручання та евтаназію здійснювали під каліпсоловим наркозом (70 мг/кг маси тіла) із дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000).

Видовий і популяційний склад мікрофлори визначали бактеріологічними та мікологічними дослідженнями з розрахунком індексу постійності, частоти зустрічання, коефіцієнта кількісного домінування та значущості кожного виду (родини) мікроорганізму в мікробіоценозі загального препарату товстої кишки [1, 2].

Статистичну значимість відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Обговорення результатів дослідження

На 12-ту добу ішемічно-реперфузійного періоду у всіх експериментальних тварин настає елімінація з приєпітеліальної біологічної плівки біфідобактерій, еубактерій, пептострептококів, у

більшості (у трьох із п'яти) тварин елімінують також лактобактерії (табл. 1).

На тлі елімінації фізіологічно корисних бактерій вільне місце на слизовій оболонці товстої кишки займають патогенні (ентеротоксичний ешерихій) та умовно патогенні (клебсієли, протеї, ентеробактерії) бактерії, стафілококи, пептокок, кластридії, бактероїди та дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Таким чином, на 12-ту добу після ішемії-реперфузії головного мозку у тварин настає елімінація зі слизової оболонки товстої кишки автохтонних облигатних мікроорганізмів (біфідобактерії, лактобактерії), еубактерій та пептострептококів. На цьому фоні відбувається контамінація слизової оболонки товстої кишки патогенними (ентеротоксичними ешерихіями) та умовно патогенними (протеями, клебсієлами, ентеробактером) ентеробактеріями, стафілококом, кластридіями, пептококом, бактероїдами та дріжджоподібними грибами роду *Candida*, що свідчить про глибокі порушення якісного стану мікробіоти приєпітеліальної біологічної плівки даного біотопу.

Для встановлення ступеня дисбактеріозу висо-

ку інформативність мають кількісні зміни мікрофлори слизової оболонки товстої кишки (табл. 2).

За популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування та коефіцієнтом значущості доміантними мікроорганізмами, що формують мікробіоту приєпітеліальної біологічної плівки (мукозну мікрофлору слизової оболонки товстої кишки) тварин на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного ушкодження головного мозку є бактероїди, кишкова паличка, патогенні та умовно патогенні ентеробактерії, бактерії роду *Clostridium*, стафілококи. Інші мікроорганізми, наведені в таблиці 2, відіграють мінімальну роль. Перераховане вище свідчить про глибокі порушення кількісних взаємовідношень автохтонних облигатних та факультативних бактерій, що персистують на слизовій оболонці товстої кишки. Крім того, у цьому біотопі з'являються алохтонні для даного біотопу патогенні та умовно патогенні ентеробактерії, стафілококи, кластридії, пептокок та дріжджоподібні гриби роду *Candida*, які досягають високого та помірного популяційного рівня.

Таблиця 1
Видовий склад мікрофлори слизової оболонки товстої кишки у щурів на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку

Мікроорганізми	Основна група (n=5)			Контроль (n=10)			P
	Виділено штамів	Індекс постійності	Частота зустрічання	Виділено штамів	Індекс постійності	Частота зустрічання	
1. Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	0	-	-	9	90,0	0,22	
Лактобактерії	2	40,0	0,05	10	100,0	0,24	p<0,05
Еубактерії	0	-	-	2	20,0	0,05	
Бактероїди	5	100,0	0,13	6	60,0	0,15	p<0,05
Пептокок	2	40,0	0,05	0	-	-	-
Пептострептококи	0	-	-	3	30,0	0,07	
Бактерії роду <i>Clostridium</i>	5	100,0	0,13	1	10	0,02	p<0,05
2. Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми							
Кишкова паличка	5	100,0	0,13	10	100,0	0,24	
<i>E. Coli</i> Hly ⁺	5	100,0	0,13	0	-	-	-
Клебсієли	3	60,0	0,08	0	-	-	-
Ентеробактерії	2	40,0	0,05	0	-	-	-
Протеї	3	60,0	0,08	0	-	-	-
Стафілококи	5	100,0	0,13	0	-	-	-
Дріжджоподібні гриби роду <i>Candida</i>	2	40,0	0,05	0	-	-	-

Примітки: p – достовірність змін у групах порівняння

Таблиця 2

ВПопуляційний рівень ($M \pm m$) мікрофлори слизової оболонки товстої кишки у щурів на 12-ту добу ішемічно-реперфузійного пошкодження головного мозку

Мікроорганізми	Основна група (n =5)			Контроль (n=10)			P
	Популяційний рівень	ККД	КЗ	Популяційний рівень	ККД	КЗ	
1. Анаеробні бактерії							
Біфідобактерії	0	-	-	6,65±0,27	146,0	0,36	
Лактобактерії	3,81±0,08	40,5	0,05	6,83±0,14	166,6	0,40	p<0,05
Еубактерії	0	-	-	5,34±0,27	26,1	0,07	
Бактероїди	4,12±0,05	109,6	0,14	2,86±0,04	41,9	0,10	p<0,05
Пептокок	4,03±0,17	42,9	0,05	0	-	-	-
Пептострептококи	0	-	-	2,60±0,04	19,0	0,02	
Бактерії роду Clostridium	4,08±0,04	108,5	0,14	1,60±0,05	3,9	0,01	p<0,05
2. Аеробні та факультативно анаеробні мікроорганізми							
Кишкова паличка	4,12±0,06	109,6	0,14	2,84±0,07	69,3	0,17	p<0,05
E. Coli Hly ⁺	3,65±0,09	97,1	0,13	0	-	-	-
Клебсієли	3,94±0,17	62,9	0,08	0	-	-	-
Ентеробактерії	3,10±0,10	33,0	0,04	0	-	-	-
Протеї	3,67±0,07	58,6	0,08	0	-	-	-
Стафілококи	3,88±0,07	103,2	0,13	0	-	-	-
Дріжджоподібні гриби роду Candida	2,99±0,09	31,8	0,04	0	-	-	-

Примітки: ККД – коефіцієнт кількісного домінування; КЗ – коефіцієнт значущості; p – достовірність змін у групах порівняння

Висновок

Під впливом ішемії-реперфузії головного мозку порушується колонізаційна резистентність слизової оболонки товстої кишки за рахунок елімінації фізіологічно корисних автохтонних: облигатних біфідобактерій, вираженого дефіциту автохтонних облигатних лактобактерій, що сприяє також елімінації із приєпітеліальної біологічної плівки слизової оболонки товстої кишки еубактерій, пептострептококів. На фоні порушення колонізаційної резистентності слизової оболонки товстої кишки остання контамінується патогенними та умовно патогенними ентеробактеріями, стафілококами, клостридіями, пептококом та дріжджоподібними грибами роду Candida.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення мікробіоти загального препарату товстої кишки в щурів із ускладненням цукрового діабету ішемією-реперфузією головного мозку.

Література. 1.Лабораторные тесты. Микробиологическая и вирусологическая диагностика / под. Ред. Турьянова М.Х. - Ч.1. - М.: Каппа, 1995. - 144 с.2.Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / Руководство ВОЗ.- Женева, 1994. - 132

с.3.Ткачук О. В. Мікробна екологія загального препарату (порожнинної та мукозної мікробіоти) тонкої кишки в щурів із відстроченими наслідками ішемії-реперфузії головного мозку / О. В. Ткачук, І. Й. Сидорчук // Перспективи медицини та біології. - 2011. - Т. III, № 1. - С. 105-109. 4.Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve / J.A. Bravo, P. Forsythe, M.V. Chew [et al.] / Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 2011. - Vol.108, №38. - P.16050-16055. 5.Beneficial psychological effects of a probiotic formulation (Lactobacillus helveticus R0052 and Bifidobacterium longum R0175) in healthy human volunteers / M. Messaoudi, N. Violle, J.F. Bisson [et al.] // Gut Microbes. - 2011. - Vol.2, №4. - P. 256-261. 6.Chronic gastrointestinal inflammation induces anxiety-like behavior and alters central nervous system biochemistry in mice / P. Bercik, E.F. Verdu, J.A. Foster [et al.] // Gastroenterology. - 2010. - Vol.139, №6.- P. 2102-2112. 7. Effects of intestinal microbiota on anxiety-like behavior / K.A. Neufeld, N. Kang, J. Bienenstock, J.A. Foster // Commun Integr Biol. - 2011. - Vol. 4, №4. - P. 492-494. 8.Foster J.A. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression / J.A. Foster, K.A. McVey Neufeld // Trends Neurosci. - 2013. - Vol.36, №5.- P. 305-312. 9.Furness J.B. The enteric nervous system and neurogastroenterology / J.B. Furness // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. - 2012. - Vol.9, №5. - P. 286-294. 10.Normal gut microbiota modulates brain development and behavior / R.D. Heijtz, S. Wang, F. Anuar [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. - 2011. - Vol.108, №7. - P. 3047-3052. 11.Reduced anxiety-like behavior and central neurochemical change in germ-free mice / K.M. Neufeld, N. Kang, J. Bienenstock, J.A. Foster // Neurogastroenterol. Motil. - 2011. - Vol.23, №3. - P. 255-264. 12.The anxiolytic effect of Bifidobacterium longum NCC3001 involves vagal pathways for gut-brain communication / P. Bercik, A.J. Park, D. Sinclair [et al.] // Neurogastroenterol. Motil. - 2011.- Vol.23, №12. - P. 1132-1139. 13.The intestinal microbiota affect

central levels of brain-derived neurotropic factor and behavior in mice / P. Bercik, E. Denou, J. Collins [et al.] // *Gastroenterology*. - 2011. - Vol.141, №2. - P. 599-609.

**ПОЛОСТНАЯ И МУКОЗНАЯ МИКРОБИОТА
ТОЛСТОЙ КИШКИ У КРЫС С ПОСЛЕДСТВИЯМИ
ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА**

А.В. Ткачук, М.А. Повар

Резюме. Изучено качественный и количественный состав микрофлоры общего препарата толстой кишки у крыс с отсроченными последствиями ишемии-реперфузии головного мозга. Установлено, что на 12-е сутки ишемически-реперфузионного периода в общем препарате толстой кишки крыс формируется дисбактериоз (дисбиоз) с элиминацией физиологически полезных автохтонных облигатных бифидобактерий, лактобактерий, эубактерий, пептострептококков и контаминацией патогенными и условно патогенными энтеробактериями, стафилококками, бактериями рода *Clostridium*, пептококком и дрожжеподобными грибами рода *Candida*.

Ключевые слова: ишемия-реперфузия головного мозга, толстая кишка, полостная и мукозная микрофлора, дисбактериоз.

**CAVITARY AND MUCOUS MICROFLORA OF THE
COLON IN RATS WITH EFFECTS OF BRAIN
ISCHEMIA-REPERFUSION**

O.V. Tkachuk, M.A. Povar

Abstract. The qualitative and quantitative composition of microflora of the general specimen of the colon in rats with long-term effects of ischemia-reperfusion of the brain has been studied. It was shown that on the 12th day after brain ischemia-reperfusion in the general specimen of the colon there formed dysbacteriosis (dysbiosis) with elimination of physiologically useful autochthonous obligate Bifidobacteria, Lactobacteria, Eubacteria, Peptostreptococci and contamination of the colon pathogenic and conditionally pathogenic enterobacteria, Staphylococci, Clostridia, Peptococcus, and yeasts of *Candida* genus.

Key words: brain ischemia-reperfusion, colon, cavitary and mucous microflora, dysbacteriosis.

Bukovina State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.180-183.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

© *О.В. Ткачук, М.А. Повар, 2014*

УДК 611.126.013-053.3

Л.Я. Федонюк¹,Т.О. Семенюк²,І.Я. Підгайна¹

ОСОБЛИВОСТІ ЗАКЛАДКИ ТА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КЛАПАНІВ СЕРЦЯ В ПРЕНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ

¹ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України", м. Тернопіль

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Ключові слова: клапан серця, пренатальний онтогенез, морфологія клапана серця, кровопостачання клапана.

Резюме. У роботі показано, що закладка серця починається ще в ембріональному періоді та завершується до початку плодового періоду пренатального онтогенезу. Стулки/заслінки клапанів серця вкриті ендотелієм і утворені інтерстиційними клітинами та неорганізованим міжклітинним матриксом. В товщі клапанів серця наявні кровоносні судини мікроциркуляторного русла.

Вступ

Вивченням процесу кардіогенезу в нормі науковці займаються протягом багатьох десятиріч, але будова та розвиток серця в пренатальному онтогенезі людини й надалі продовжує цікавити не лише ембріологів та анатомів [4, 6], але й клініцистів [1, 2, 3], тому що це є одним із вагомих підґрунть для вірного розуміння механізму формування вад розвитку та можливості їх уникнення. Значне місце серед вад розвитку серця займають вади, що зумовлені аномальним розвитком клапанного апарату [9, 10] або набуті вади серця [5, 7, 8].

Знання даних щодо структурної організації та біомеханіки клапанного апарату серця необхідні лікарям різних спеціальностей, тому що в сучасну медицину широко впроваджені ультразвукові та ехокардіографічні методи дослідження серця, методи точної топічної діагностики, широко застосовуються реконструктивно-пластичні операції. Знання макро- та мікроскопічної характеристики клапанного апарату серця необхідні також і біотехнологам, конструкторам та інженерам, які працюють над створенням протезів клапанів серця людини.

Мета дослідження

Вивчити морфогенез клапанів серця людини в пренатальному періоді онтогенезу і вивчити мікроскопічну будову та особливості кровопостачання клапанів серця у плодів.

Матеріали і методи

Матеріалом для дослідження послужили 17 зародків, 24 передплоти та 27 сердець плодів. Для дослідження були використані макроскопічний метод і метод світлової мікроскопії.

© Л.Я. Федонюк, Т.О. Семенюк, І.Я. Підгайна, 2014

Дослідження проведені у відповідності до стандартів Хельсінської декларації 1975 року і її переглянутому варіанту 1983 року.

Обговорення результатів дослідження

Зачаток серця у зародків людини з'являється наприкінці 3-го тижня внутрішньоутробного розвитку. У ділянці шиї зародка з мезенхіми, розміщеної між ентодермою та вісцеральним листком бічних листків мезодерми, утворюються дві порожнисті серцеві трубочки, що наближаються до серединної площини. У подальшому, у міру відособлення тіла зародка від позазародкових органів, утворення вентральної сторони тіла та формування кишкової трубки, парні закладки серця зближуються одна з одною, зміщуються медіально та зливаються в непарну закладку у вигляді простої ендотеліальної трубки. Ділянки спланхнотомів, прилеглі до ендотеліальної закладки серця, дещо потовщуються та перетворюються на міоепікардіальні пластинки, з яких, у подальшому диференціюються міокард і епікард.

Проведене дослідження показало, що в зародків людини 6,0-7,5 мм ТКД серце за своєю формою цілком нагадує форму розвинутого серця. Його внутрішня структура залишається у вигляді трубки, але з декількома розширеннями: загальним передсердям і примітивним шлуночком, які між собою з'єднуються через нерозділений передсердно-шлуночковий канал. Одношарова пластинка ендотеліальних клітин, сплосчених за формою та однакових за розмірами, що звернута в просвіт атріовентрикулярного каналу, представляє початкові ендокардіальні подушки (рис. 1).

У зародків 11,0-12,0 мм ТКД у просвіті атріовентрикулярного каналу спостерігаються дві великі (передньо-верхня та нижньо-задня) ендокар-

діальні подушки, обабіч від яких розташовані дві малі бічні (рис. 2). Ендокардіальні подушки заповнені мезенхімними клітинами, що утворюються внаслідок епітеліально-мезенхімних перетворень.

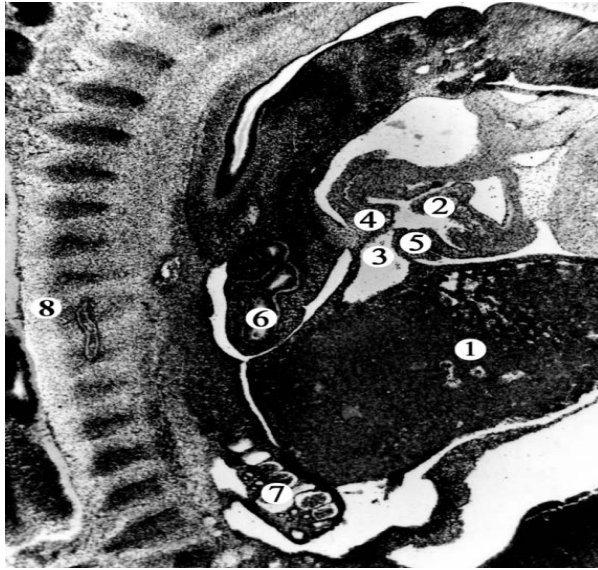


Рис. 1. Сагітальний зріз зародка людини 6,0 мм ТКД. Забарвлення Ван Гізоном. Мікрофотографія.

Зб.: 56 \times : 1 - закладка шлуночка; 2 - закладка передсердя; 3 - атріовентрикулярний канал; 4 - дорсальна ендокардіальна подушка; 5 - вентральна ендокардіальна подушка; 6 - закладка легені; 7 - мезонефрос; 8 - закладка хребтового стовпа.
повторним ішемічним інсультом у гострому періоді (M \pm m)

ному стовбурі з'являється друга перегородка, що росте каудально та розділяє його на дві судини - аорту та легеневий стовбур. У камері загального шлуночка з'являється третя - міжшлуночкова перегородка, що росте вверх від верхівки серця в краніальному напрямку та, зливаючись із атріовентрикулярними подушками, поділяє камеру шлуночка на лівий та правий шлуночки (рис. 3).

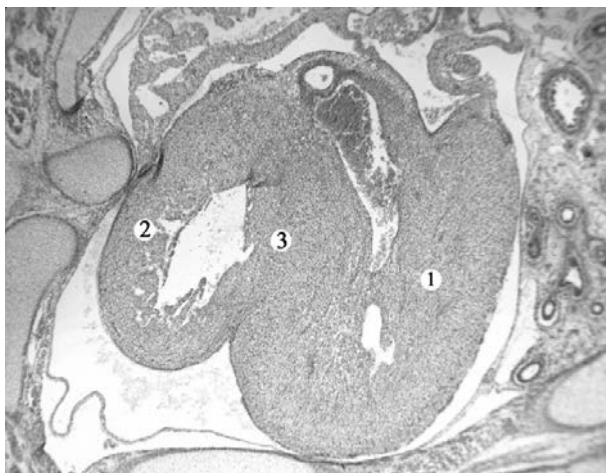


Рис. 3. Сагітальний зріз передплода 15,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином та еозином.

Мікрофотографія. Зб.: 100 \times :

1 - лівий шлуночок; 2 - правий шлуночок; 3 - міжшлуночкова перегородка.

Всередині серця послідовно розвиваються три перегородки: в передсерді, в артеріальному стовбурі та в шлуночку. Спочатку з'являється перегородка в ділянці передсердя. В артеріаль-

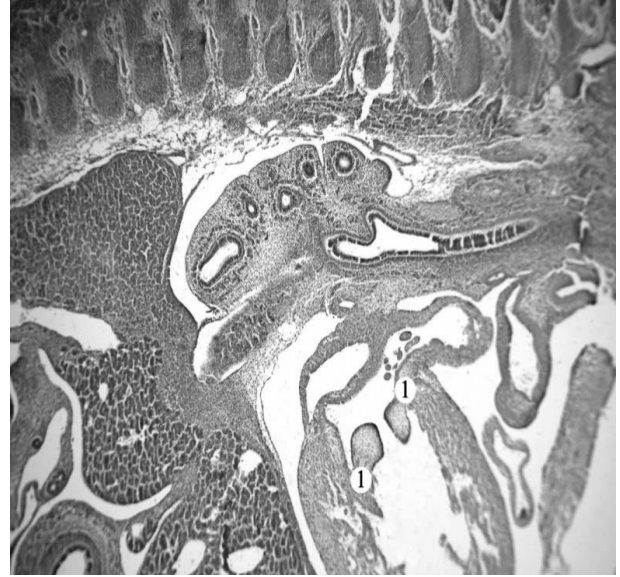


Рис 2. Ендокардіальні подушки атріовентрикулярного каналу. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікрофотографія.

Зб.: 200 \times :

1 - великі ендокардіальні подушки; 2 - мезенхімні клітини.

При мікроскопічному вивченні передплодів 14,0-17,0 мм ТКД виявляються закладки стулок передсердно-шлуночкових клапанів та закладки півмісяцевих заслінок клапанів аорти та легеневого стовбура (рис. 4).

Проведені нами дослідження свідчать, що передсердно-шлуночкові клапани формуються із атріовентрикулярних ендокардіальних подушок, а

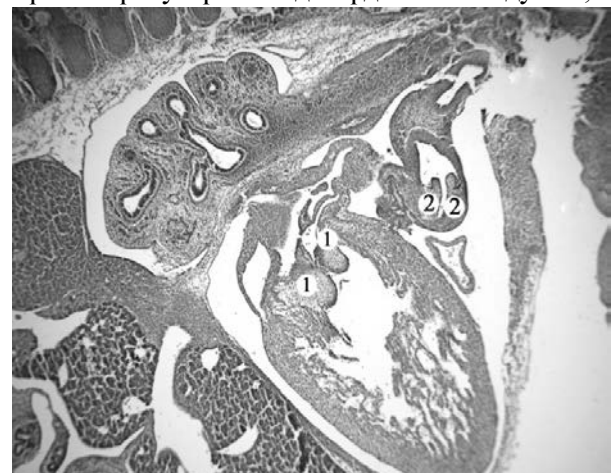


Рис. 4. Сагітальний зріз передплода людини 15,0 мм ТКД. Забарвлення гематоксилином та еозином.

Мікрофотографія. Зб.: 100 \times : 1 - ендокардіальні подушки передсердно-шлуночкового каналу; 2 - ендокардіальні подушки заслінок аорти.

саме: злиття та перетворення верхньої та нижньої атріовентрикулярних подушок під час розділення атріовентрикулярного каналу дає початок передній стулці мітрального клапана та перегородковій стулці тристулкового клапана. Ліва бічна атріовентрикулярна подушка утворює задню стулку мітрального клапана, тоді як права латеральна подушка побудувала передню та задню стулки тристулкового клапана.

Клапани аорти та легеневого стовбура формуються із чотирьох подушок конотрункусу, що є похідними мезенхіми основи ендокардіальних гребенів. Подушки відрізняються за своїми розмірами, а саме нами виявлені дві великі та дві маленькі вставні подушки. Кожна з великих подушок поділяється та дає початок двом заслінкам (правій та лівій) кожного клапана. Вставні подушки, у свою чергу, дають початок третім заслінкам: задній - клапана аорти та передній - клапана легеневого стовбура. До кінця другого місяця всі структурні елементи серця вже закладені. Чітко сформовані: праве передсердя і шлуночок, ліве передсердя і шлуночок, які сполучаються між собою, відповідно, правим та лівим передсердно-шлуночковими каналами (рис. 5).

При макроскопічному дослідженні стулки

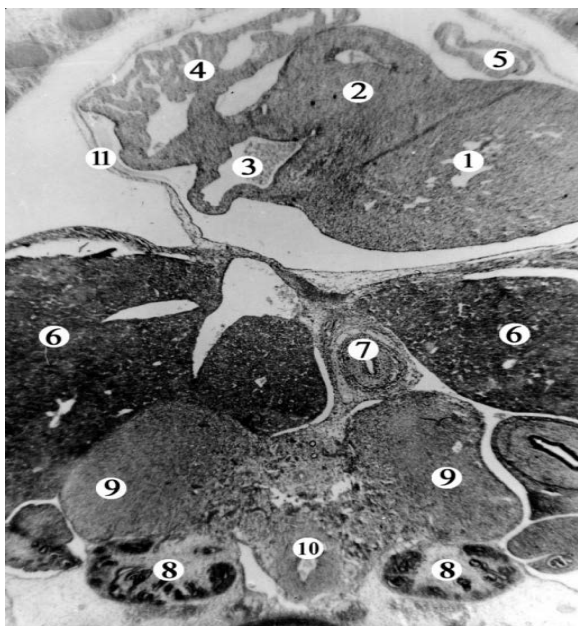


Рис. 5. Фронтальний зріз передплота 31,5 мм ТКД. Забарвлення за Ван Гізоном. Мікрофотографія. 36.: 56x: 1 - лівий шлуночок; 2 - правий шлуночок; 3 - легеневий стовбур; 4 - праве передсердя; 5 - ліве передсердя; 6 - печінка; 7 - стравохід; 8 - постійні нирки; 9 - надниркові залози; 10 - черевна аорта; 11 - осердя; 12 - діафрагма.

відмічалась вищою у другому триместрі та прогресивно зменшувалась із збільшенням терміну вагітності. Волокнистий компонент сполучної тканини, а саме колагенові та еластичні волокна,

передсердно-шлуночкових клапанів плодів мали вигляд тонких напівпрозорих пластинок із блискучими поверхнями. Передсердна поверхня рівна. Зі сторони шлуночків поверхня мала своєрідні нерівності, що були пов'язані з прикріпленням сухожилкових струн, які прямували від соскоподібних м'язів і фіксувались до стулок.

У результаті макроскопічного дослідження шлуночково-судинних клапанів плодів людини в усіх випадках виявили, що кількість заслінок клапана не змінювалась і складала у кожному випадку - по три заслінки та мали вигляд кишень.

Світлооптичне дослідження стулок мітрального та тристулкового клапанів серця плодів людини показали морфологічну схожість будови, як і світлооптичне дослідження заслінок аорти та легеневого стовбура.

У плодів стулки/заслінки клапанів серця вкриті ендотелієм, утворені інтерстиційними клітинами та неорганізованим міжклітинним матриксом. Інтерстиційні клітини, що знаходились у товщі стулок/заслінок клапанів серця, розташовувались з досить рівномірною щільністю. Клітини були видовженої форми та мали тонкі відростки, які тягнулись через весь матрикс стулки та знаходились із ним у тісному зв'язку (рис. 6).

Щільність клапанних інтерстиційних клітин



Рис. 6. Поперечний зріз заслінки легеневого клапана 31 тижня пренатального періоду розвитку. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікрофотографія. 36.: 100x: 1 - ендотелій; 2 - інтерстиційні клітини; 3 - неорганізований міжклітинний матрикс.

особливо не виділялись.

У складі стулок передсердно-шлуночкових клапанів були виявлені кровоносні судини мікроциркуляторного русла, які спостерігались як

в основі стулки, так і у вільному краї.

У заслінках шлуночково-судинних клапанів серця плодів було виявлено судини мікро-

циркуляторного русла. Виявлені кровоносні судини локалізувались у товщі заслінок, займаючи серединне положення у відповідності до товщини заслінки (рис.7).

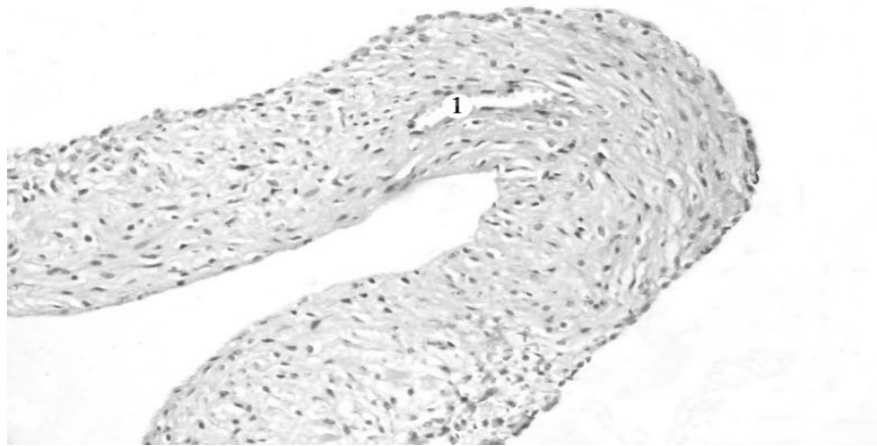


Рис. 7. Кровоносні судини у складі заслінки аортального клапана плода 24 тижнів пренатального розвитку. Забарвлення гематоксиліном та еозиним. Мікрофотографія. Зб.:200х: 1 - венаула.

Висновки

Результати досліджень свідчать про те, що закладка серця як органа, починається в ембріональному періоді та завершується до початку плодового періоду пренатального розвитку. Початком формування клапанів і септації серця є утворення та епітеліально-мезенхімне перетворення ендокардіальних подушок атріовентрикулярного каналу та конотрункусу. Клапани серця формуються одночасно із процесами септації. При цьому остаточне формування структур клапанів відбувається з незначною різницею в часі. До початку плодового періоду основні етапи морфогенезу серця та його клапанного апарату цілком завершуються. Здійснені септації ізолюють системну циркуляцію від легеневої.

Стулки/заслінки клапанів серця у плодів вкриті ендотелієм. У товщі стулок/заслінок містяться інтерстиційні клітини та неорганізований міжклітинний матрикс, волокнистий компонент якого добре не ідентифікується.

Стулки передсердно-шлуночкових клапанів та заслінки клапана аорти у плодів містять судини мікроциркуляторного русла. У стулках мітрального та тристулкового клапанів кровоносні судини трапляються як в основі, так і у вільному краї стулок. Краще кровопостачання відмічається в передній стулці мітрального клапана, передній та задній стулках тристулкового клапана. У заслінках клапана аорти кровоносні судини займають серединне положення відносно товщини стулки.

Перспективи подальших досліджень

Уточнені наукові дані щодо розвитку та структурної організації стулок/заслінок клапанів серця і

особливостей будови кровоносних судин васкуляризованих ділянок клапанів серця в пренатальному періоді онтогенезу людини є вагомим теоретичним підґрунтям для подальшого поглибленого та детального аналізу морфологічних змін, що відбуваються в клапанах при вродженій та набутій патології клапанного апарату серця.

Література. 1.Кирьякулов Г.С. Клиническая анатомия сердца детей в норме и при врожденных дефектах межжелудочковой перегородки / Г.С. Кирьякулов, В.А. Васильев. - Донецк, 1997. - 235 с. 2.Коррекция микроциркуляции в клинической практике / [Н.Е Чернеховская, В.К. Шишло, А.В. Поваляев, З.А. Шевхужев]. - Изд-во: Бином. Лаборатория знаний, 2013. - 208 с. 3.Матюшечкин С.В. Оценка морфологических показателей сердца у плодов разного пола / С.В. Матюшечкин, А.К. Косоуров // Структурно-функциональная организация органов и тканей в норме, патологии и эксперименте: под ред. Д.В. Баженова. - Тверь: РИО ТГМА, 1996. - 190 с. 4.Станек И. Эмбриология человека / И. Станек. - Братислава: Веда, 1999. - 417 с. 5.Степанчук А.П. Морфологичні зміни клапанного апарату серця людини при набутих вадах / А.А. Степанчук // Вісник морфології. - 2008. - 14(1). - С. 247-249. 6.Томас В. Медична ембріологія за Лангманом / В. Томас. - Львів: Наутілус, 2001. - 550 с. 7.Федонюк Л.Я. Морфологічна характеристика клапанів серця людини при інфекційному ендокардиті / Л.Я. Федонюк, В.П. Захарова, О.А. Крикунов [та ін.] // Буковинський медичний вісник. - 2004. - Т. 8, № 4. - С. 83-85. 8.Федонюк Л.Я. Микроскопическое строение и кровоснабжение клапанов сердца в норме и при приобретенных пороках сердца различного генеза. / Л.Я. Федонюк, Т.А. Семенов, Ю.Ю. Малик [та ін.] // Материалы международной научной конференции посл. 100-летию со дня рождения проф. Б.З. Перлина под редакцией И. Катеренюка - Изд. Sirius SRL, Кишинэу. - 2012. - С. 363-367. 9.Combs M.D. Heart valve development: regulatory networks in development and disease / M.D. Combs, K.E. Yutzey // Circ. Res. - 2009. - 105 (5). - P. 408-421. 10.Imanaka K. The stiffness of normal and abnormal mitral valve / K. Imanaka, Sh. Takamoto, T. Ohtsuka [et al.] // Ann Thorac Cardiovasc Surg. - 2007. - Vol. 13, № 3. - P. 178-184.

**ОСОБЕННОСТИ ЗАКЛАДКИ И
МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
КЛАПАНОВ СЕРДЦА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА*Л.Я. Федонюк, Т.А. Семенюк, И.Я. Підгайна*

Резюме. В работе показано, что закладка сердца начинается еще в эмбриональном периоде и завершается до начала плодного периода пренатального онтогенеза. Створки / заслонки клапанов сердца покрыты эндотелием и образованные интерстициальными клетками и неорганизованным межклеточным матриксом. В толще клапанов сердца имеющиеся кровеносные сосуды микроциркуляторного русла.

Ключевые слова: клапан сердца, пренатальный онтогенез, морфология клапана сердца, кровоснабжение клапана.

PECULIARITIES OF LAYING AND THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF HEART VALVES IN THE PRENATAL PERIOD OF THE HUMAN ONTOGENESIS*L. Ya. Fedoniuk1, T. A. Semeniuk2, I. Ya. Pidgainal*

Abstract. This work has shown that, the laying of the heart begins in the embryonic period and finishes till the fetal period of the prenatal ontogenesis. The cusps of the heart valves are covered by the endothelium and made of the interstitial cells and nonorganized extracellular matrix. The blood vessels of the microcirculation are present within the cusps of the heart valves.

Introduction. The process cardiogenesis continues to be the subject of interest of the scientists because this process is the basis for understanding the mechanisms of the development of heart diseases and possibilities to avoid them. The knowledge of the structure and biomechanics of the heart valvular apparatus is necessary in connection with the use of the newest instrumental and medical apparatuses in modern medicine.

Objectives of the research

To retrace morphogenesis of the human heart valves during the prenatal period of ontogenesis and study the microscopic structure and peculiarities of the blood supply of the heart valves in foetus.

Materials and methods

17 embryo, 24 prefoetuses and 27 hearts of foetus were observed. Macroscopic method and method of the light microscopy investigation were used during investigation.

Results of the research and discussion

The results of investigations show that the heart begins to develop at embryonic period at the end of the third week and looks like simple endothelial tube. The adjacent portions of the splanchnotomes which are converted into myoepicardial plates, from which later on differentiate the myocardium and epicardium.

In human embryo 6,0-7,5 mm of the parietal-coccygeal length the heart has the similar shape as the developed heart. Its inner structure remains in the form of tube but with some dilations: the general atrium and primitive ventricle, that are joined with each other by the atrioventricular canal. The endocardial cushions are visible in it.

The endocardial cushions are the beginning of the heart valve formation. They also take part in the processes of the heart septation. They are made up of mesenchymal cells that are foamed due to the epithelial-mesenchymal transformation. Three septae are developed within the heart step by step: in the atrium, arterial trunk and ventricle.

Our researches are indicative of the fact that atrioventricular valves are formed from the atrioventricular endocardial cushions. The valves of aorta and pulmonary trunk are formed from the cushions of conotruncus, which are derived from the mesenchyme of the endocardial cristae.

All structural elements of the heart are laid till the end of the second month. The right atrium and ventricle, the left atrium and ventricle, which are joined with each other by the right and left atrioventricular canals correspondingly.

Macroscopically the cusps of the atrioventricular valves looked like thin transparent plates. The atrial surface was smooth. The ventricular surface had irregular relief due to the attachment of the chordae tendineae. Three pocket-like cusps were detected in the ventricular-vascular valves.

At the microscopic investigation the cusps of the heart valves are covered by the endothelium. There are interstitial cells and non organized extracellular matrix in the thickness. Heart valves in foetus have blood vessels of microcirculation.

Conclusion

The data obtained testify to the development and morphological characteristic of leaflets of heart valves, during prenatal period of the human ontogenesis and also demonstrate peculiarities of their morphological structure and blood supply.

Key words: heart valve, prenatal ontogenesis, morphology of heart valve, blood supply of heart valve

1State Higher Educational Establishment "Ternopil State Medical University of I.Ya. Gorbachevskii of Ministry of public health of Ukraine", Ternopil
2Bucovinian State Medical University, Chernivtsy

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.184-188.

Надійшла до редакції 15.08.2014

Рецензент – проф. Т.В. Хмара

© Л.Я. Федонюк, Т.О. Семенюк, І.Я. Підгайна, 2014

UDC 616.831-005.1-036.22'28(477)

*O.O. Filipets,**V.M. Pashkovsky*Bukovinian State Medical University,
Chernivtsy**STROKE BURDEN IN UKRAINE:
ANALYSIS OF THE OFFICIAL STROKE
STATISTICS AND OVERVIEW OF
POPULATION-BASED
EPIDEMIOLOGICAL STUDIES****Key words:** *stroke, epidemiology,
incidence, registry.***Abstract**

Analysis of the official statistical reports has shown an increase in stroke incidence rate in Ukrainian population, considerable diversities in stroke occurrence and dissimilar trends of incidence in different geographical areas for the last 19 years. High-quality, population-based stroke epidemiology studies are necessary to provide a reliable data on key indicators of stroke burden. The establishment of effective stroke observation system in Ukraine will allow prevention strategies planning, decreasing stroke incidence and improving stroke management.

Introduction

Cerebral stroke has been recognized as an important cause of morbidity, death and long-term disability [10]. The results of epidemiological studies show that the global incidence of stroke ranges from 75 to 450 per 100 000 of population [5]. According to the World Health Organization (WHO), about 15 million people suffer from stroke each year; more than 1.2 million of these cases are registered in Europe. The greatest is the burden of stroke in the low-income and middle-income countries where 69% of all incident stroke cases which accounted for 78% of total losses of disability-adjusted life years were registered in 2010 [4]. WHO estimates that more than 5 million people are dying from stroke every year, in this way strokes cause 9-12% of all deaths in the community. Over two thirds of these deaths occur in people living in less developed countries [4].

Among all the European countries the highest stroke morbidity and mortality rates are reported from eastern European countries [13, 19]. High occurrence of stroke in these countries is primarily related to substantial social and economic changes in the last decades, including inadequate restructuring of the healthcare system [1]. This resulted in considerable decrease of the level of primary prevention and it has lead to higher prevalence and poor control of common cardiovascular risk factors among population. Besides most of European countries have rapidly ageing populations that has lead to increase in the middle age and growth of stroke burden.

Numerous epidemiological studies have demonstrated continuous downward trend in stroke incidence and substantial decline of stroke mortality rates in many developed countries over recent decades [18, 21]. The decrease of stroke incidence is believed to

be a result of better control of hypertension and other modifiable risk factors in the population combined with a parallel improvement in living standards. At the same time decrease of mortality indicates improvement of stroke management and care [14]. During the same period in many Eastern European countries the total number of strokes and stroke deaths remains high stable or constantly increasing [4].

Cerebral stroke is one of the most actual medical problems in Ukraine that has high public health relevance. According to official annual reports of Ministry of Health, approximately 100-120 000 Ukrainians have a new or recurrent stroke each year. Stroke epidemiology in different parts of Ukraine traditionally shows different patterns, including the lowest stroke incidence rates in western regions and the highest in eastern and southern regions. Respectively in 2013 the annual stroke attack rates in different regions varied considerably from 202 to 393 per 100 000. Moreover Ukraine has some of the highest stroke mortality rates in Europe which also showed large geographical variations from 33.2 to 144.6 per 100 000 in 2013.

Stroke burden in the population can be measured by the basic epidemiological characteristics such as incidence and mortality. Data on stroke occurrence are essential for improved planning of stroke prevention and management [12]. The existing routine system of registration of stroke cases is an important tool for monitoring the disease but the optimal method to get accurate epidemiological data is a prospective population based study - stroke registry. The international experience on stroke observation gives evidence that stroke registry is the only possible source of reliable information on key indicators of stroke

burden and is considered an effective tool to identify prevention priorities [2, 8, 9, 15].

The aim of the present research is to examine the trends in levels of stroke incidence for Ukrainian population as a whole and in selected subpopulations. A secondary purpose is to summarize the available studies on stroke epidemiology in Ukraine and to identify strengths and weaknesses of presently available data and studies. The third purpose is to determine the current needs for improving stroke prevention and management.

Methods

We have retrospectively analyzed the official data on stroke incidence in Ukraine over a 19-year period from 1995 to 2013 according to annual statistical reports published by Ministry of Health of Ukraine. We have also performed the literature

search for the prospective population-based stroke studies (registries) that were set in Ukraine in different years with the further analysis of the basic characteristics of stroke epidemiology and care.

Results

The data on crude stroke incidence for Ukrainian population based on official reports are showed in Figure 1.

According to the presented values stroke incidence rates in the Ukrainian population have generally increased by 43.3% from 1995 to 2013. A continuous upward trend from 1995 to 1999 has changed to gradual decline of stroke rates which lasted till 2004. From 2004 on there is a constant increase in stroke incidence rate which has reached the highest for the last 19 years value in 2013 - 299.5 per 100 000.

Taking into consideration significant territorial

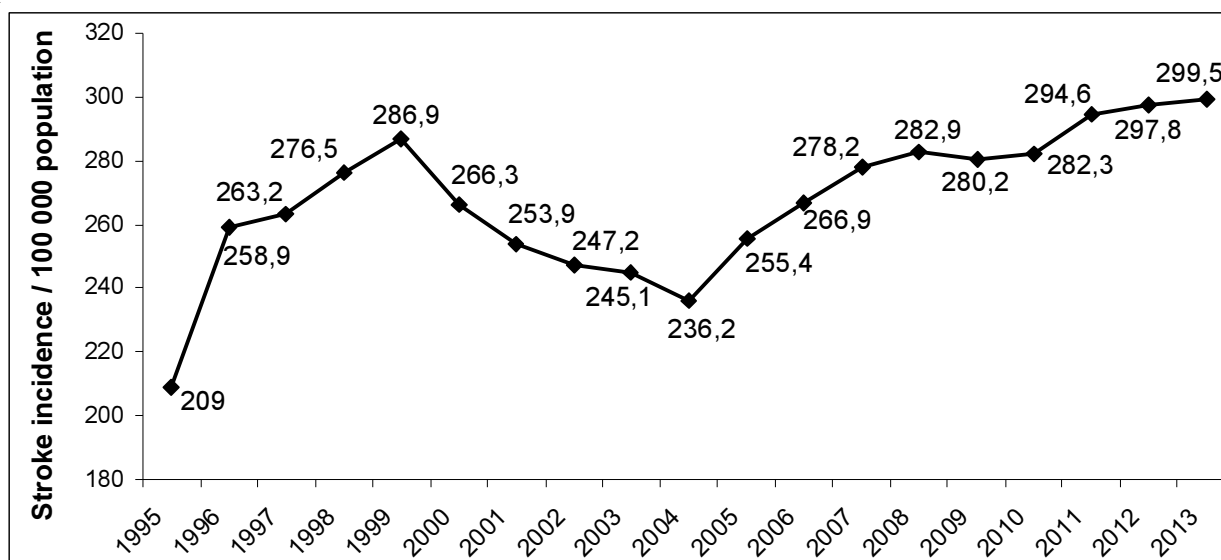


Figure 1. Stroke incidence rates in Ukraine per 100 000 population in 1995-2013

disparities we assessed the available epidemiological data (from 1999 to 2003) from 25 regions of Ukraine. We have found that the differences in stroke incidence between the regions with the lowest and highest rates are 3-fold. For the further analysis we have selected the regions with the highest and lowest stroke incidence at baseline. In 1999 the highest was the rate in easternmost region of Luhansk bordering Russian Federation - 495.4 per 100 000. The lowest rate was registered in western region of Lviv bordering Poland - 124.3 per 100 000.

The analysis of epidemiological data from two different geographical areas has shown a striking 4-fold difference in stroke occurrence in 1999 and divergent trends in incidence (Figure 2).

Stroke incidence in Luhansk showed sizable reduction by 27.6% from 1999 to 2001 and relatively stable levels of attack rates from 2001 to 2013 with the minimal rate of 329.4 per 100 000 in 2004 and

maximal rate of 376.2 per 100 000 in 2010. The total decline of stroke incidence in Luhansk from 1999 to 2013 comprised 24.4%. Due to the lack of appropriate studies we are unable to identify precisely the causes for these declines.

In contrast, stroke rates have generally increased by 62.5% in Lviv from 124.3 per 100 000 in 1999 to 202.0 per 100 000 in 2013. The incidence levels showed almost continuous upward trend but still the highest incidence in Lviv of 203.1 per 100 000 in 2011 was 1.6-fold lower than the lowest incidence in Luhansk during the study period.

This study supports accumulating evidence of heterogeneity in stroke epidemiology in different populations and geographic areas. Previous studies suggest that the reasons for territorial diversity may be socio-economic differences including urban or rural residence, environmental conditions, occupation (eastern regions of Ukraine are predominantly

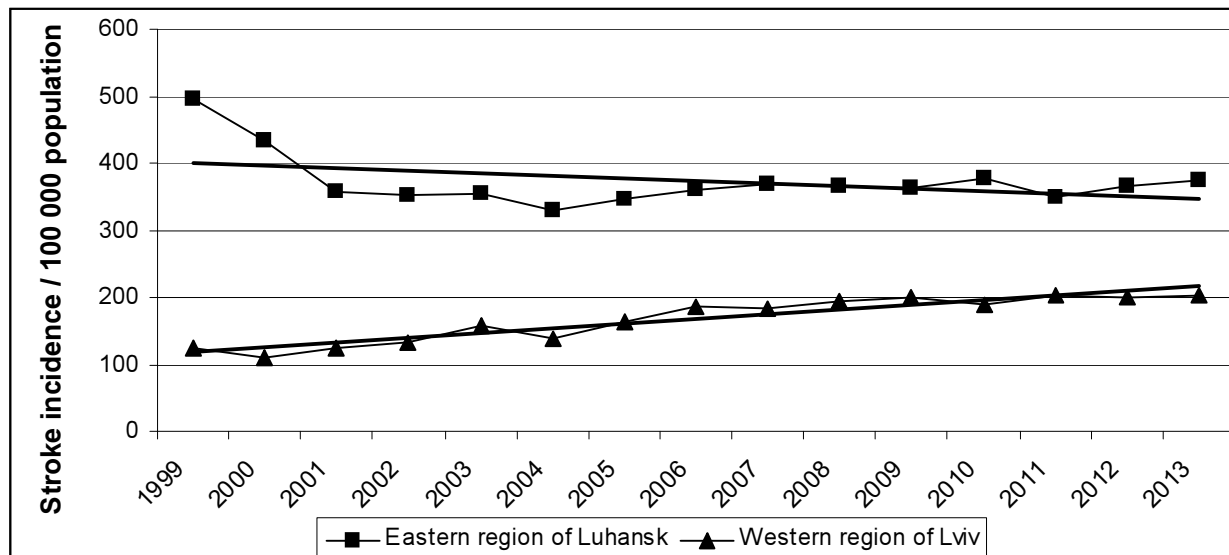


Figure 2. Stroke incidence rates in Ukrainian easternmost region of Luhansk and western region of Lviv per 100 000 population in 1999-2013. Solid line is a linear regression line.

industrial, while western regions are agricultural areas), lifestyle, prevalence of risk factors, access to medical control, income that varies among regions etc., otherwise they may be attributed to methodological issues [19].

The evidence from the population-based studies shows that routine incidence and mortality data are not ideal for epidemiological calculations. As a rule the basic epidemiological data in daily practice are determined according to patients' referrals to public healthcare institutions therefore they do not reflect real stroke incidence and mortality rates. Therefore these estimates may be used for assessment of stroke burden only if no other information is available. The optimal method to study stroke epidemiology is to establish community-based stroke studies in as many regions as possible [20].

We have reviewed all population-based stroke studies that were set in Ukraine with no restriction on study date. Information on stroke registries was available from four regions: Uzhgorod, [16], Sumy [11], Kharkiv [17] and Chernivtsi [7]. All these studies had prospective design and used standardized criteria of stroke case ascertainment and verification, and multiple overlapping methods of case registration. In all registries case ascertainment was restricted to urban areas. The previous studies have shown that stroke occurrence is likely to be higher in urban populations than in rural areas. The key data from the registries are summarized in Table 1.

Two out of four studies did not meet the criteria for an "ideal" stroke study [3] as all stroke events that occurred in the community during the study period (inclusive recurrent strokes) were included in analysis. And according to the requirements for epidemiological survey of stroke only incident strokes should be considered for assessment. The

available data of Sumy and Kharkiv registries provided only crude stroke incidence and mortality rates that precluded national and international comparisons. Nevertheless, all the studies provided information on age and gender structure of incidence, mortality and early case fatality, as well as prior-to-stroke risk factors. The investigators presented also stroke subtype-specific analyses with epidemiological characteristics of four main stroke types: ischaemic stroke, primary intracerebral haemorrhage, subarachnoid haemorrhage and undefined. But this information can hardly be reliable because of low proportion of diagnostic verification with CT and MRI. For example according to the most recent results of Chernivtsi registry only 30.6% of persons diagnosed with stroke underwent cerebral imaging [6] and for a reliable stroke databank a high (70-80%) neuroimaging investigation rate is required [3]. Patients who fulfill the WHO criteria for stroke but whom neither a CT, MRI, nor an autopsy (or cerebral angiography or CSF examination for patients with suspected subarachnoid haemorrhage) was done should be classified as having undefined stroke [5].

Thus, since the first epidemiological study was set in 1999 only 4.4% of Ukraine's population has been covered by stroke registries in different years. Some of them failed to submit internationally comparable data that is valuable for identifying high-risk populations and planning preventive interventions. Long-term trends in stroke incidence in different populations have not been characterized. But despite their shortcomings, the community-based registries provided far more information about stroke burden than any official statistical report.

The results of our study have shown the inc-

Table 1

The review of population-based stroke registries in Ukraine

	Uzhgorod, Western Ukraine	Sumy, Northern Ukraine	Kharkiv, Eastern Ukraine	Chernivtsi, Western Ukraine
Study population	125 482	291 963	1 470 902	240 476
Study period	1-Oct-1999 – 30-Sep-2000	1-Jan-2001 – 31-Dec- 2002	1-Jan-2002 – 31-Dec- 2003	1-Jan-2006 – 31-Dec- 2007
Number of registered cases of acute stroke				
- all strokes	352	1293	7614	1363
- first-ever strokes	n/a	n/a	n/a	1080
Mean age of stroke patients, y	63.4	64.5	64.9	66.7
Stroke incidence, per 100 000		Mean for 2 years	Mean for 2 years	Mean for 2 years
- crude	280	222*	244*	224
- European Standard	341	n/a	n/a	229
- World Standard	238	n/a	n/a	176
Stroke mortality, per 100 000				
- crude	65	64*	87*	61
- European Standard	83	n/a	n/a	62
- World Standard	69	n/a	n/a	47
30 days stroke case fatality	23.3%	29%	34%	27.4%
% of hospital admission	66.5%	68.5%	57%	84%

*Stroke incidence and mortality data including first-ever and recurrent strokes

reasing burden of cerebral stroke in Ukraine and the further perspective is unpromising due to various reasons. First, the data from The State Statistics Service of Ukraine shows that Ukraine has a declining population which has fallen from 51.8 million in 1990 to 45.4 million in 2013 mainly because of low fertility rates. The demographic transition of the past decades has resulted in the aging trend with increase of the number of the elderly in the total population. The proportion of people age 65 and older grew from 11.9% in 1990 to 15.2% in 2013. That is expected to further increase the incidence of the ageing-related diseases including stroke. Second, insufficient resources and capacity of health system, inconsistent preventive strategies and exposure to major risk factors contribute to the population burden of stroke.

Because of lacking epidemiological data it is important to perform epidemiological investigations in Ukraine. They have to fulfill the criteria of the gold standard which are as follows: complete, population based case ascertainment based on multiple overlapping sources of information (hospitals, outpatient clinics, emergency service, autopsy protocols, and department of statistics which keeps records of all death in the region); standard WHO definition of stroke; incident stroke cases reported; data collection over whole years; no upper age limit for the popu-

lation studied; and a prospective study design [3].

Prospective epidemiological studies will have direct practical use: the data arising from the study might help health care authorities in the region to define the most important measures for primary prevention and to provide information needed to organize a more efficient health care system for stroke patients. Monitoring of the trends in epidemiological characteristics of stroke in the same populations, together with measurement of the impact of stroke risk factors, would help to find the best strategies for decreasing of stroke incidence and mortality.

Conclusions

1. Analysis of the official statistical reports has shown a 43.3% increase of stroke incidence rate in Ukrainian population in the last 19 years. We have found considerable diversities in stroke occurrence and dissimilar trends in incidence in different geographical areas.

2. There is a limited number of high-quality, population-based stroke epidemiology studies in Ukraine. More studies are needed to provide a reliable data on key indicators of stroke burden such as incidence and mortality.

3. The present study adds to the evidence that

effective stroke surveillance system needs to be established in Ukraine. It will allow for planning prevention strategies, decreasing stroke incidence and improving stroke management.

Perspectives of the future research

The further research should focus on monitoring the main epidemiological characteristics of stroke in parallel with assessment of changes in prevalence of stroke risk factors among population for the further development of effective preventive strategies.

References. 1. Brainin M., Teuschl Y., Kalra L. *Lancet Neurology*, 2007, no. 6, pp. 553-561. 2. Danesi M.A., Okubadejo N.U., Ojini F.I., Ojo O.O. *Journal of the Neurological Sciences*, 2013, no. 331(1-2), pp. 43-47. 3. Feigin V.L., Carter K. *Stroke*, 2004, no. 35, pp. 2045-2047. 4. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A., Moran A.E., Sacco R.L., Anderson L., Truelsen T., O'Donnell M., Venketasubramanian N., Barker-Collo S., Lawes C.M., Wang W., Shinohara Y., Witt E., Ezzati M., Naghavi M., Murray C. *Lancet*, 2014, no. 383, pp. 245-254. 5. Feigin V.L., Lawes C.M.M., Bennett D.A., Barker-Collo S.L., Parag V. *Lancet Neurology*, 2009, no. 8, pp. 355-369. 6. Filipets O.O. *Neuroepidemiology*, 2012, Vol. 39, no. 3-4, p. 199. 7. Filipets O.O. *Ukrainsky Visnyk Psychonevrolohiy - Ukraininan Gerald of Psychoneurology*, 2009, Vol. 17, no. 1, pp. 97-99 (in Ukr). 8. Gentil A., Bejot Y., Lorgis L., Durier J., Zeller M., G.-V. Osseby, Dentan G., Beer J.-C., Moreau T., Giroud M., Cottin Y. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2009, no. 80(9), pp. 1006-1011. 9. Janes F., Gigli G.L., D'Anna L., Cancelli I., Perelli A., Canal G., Russo V., Zanchettin B., Valente M. *International Journal of Stroke*, 2013, Vol. 8, suppl. A100, pp. 100-105. 10. Kim A.S., Johnston S.C. *Circulation*, 2011, no. 124, pp. 314-323. 11. Kolenko O.I. *Naukovy Visnyk Uzhhorodskoho Universitetu - Scientific Herald of Uzhhorod University, Series "Medicine"*, 2004, no. 23, pp. 211-215 (in Ukr.). 12. Kuklina E.V., Tong X., George M.G., Bansil P. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2012, no. 12(2), pp. 199-208. 13. Kulesh S.D., Filina N.A., Frantava N.M., Zhytko N.L., Kastinevich T.M., Kliatskova L.A., Shumskas M.S., Hilz M.J., Schwab S., Kolominsky-Rabas P.L. *Stroke*, 2010, no. 41, pp. 2726-2730. 14. Lackland D.T., Rocella E.J., Deusch A.F., Fornage M., George M.G., Howard G., Kissela B.M., Kittner S.J., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Schwamm L.H., Smith E.E., Towfighi A. *Stroke*, 2014, no. 45(1), pp. 315-353. 15. Lavados P.M., Hennis A.J., Fernandes J.G., Medina M.T., Legetic B., Hoppe A., Sacks C., Jadue L., Salinas R. *Lancet Neurology*, 2007, no. 6(4), pp. 362-372. 16. Mihalka L., Smolanka V., Bulecza B., Mulesa S., Bereczki D. *Stroke*, 2001, no. 32, pp. 2227-2231. 17. Mischenko T.S., Zdesenko I.V., Kolenko O.I., Yurov I.V., Balkova N.B., Dmitrieva O.V., Lapshina I.O., Pertseva T.G. *Ukrainsky Visnyk Psychonevrolohiy - Ukraininan Gerald of Psychoneurology*, 2005, Vol. 13, no. 1(42), pp. 23-28 (in Ukr.). 18. Redon J., Olsen M.H., Cooper R.S., Zurriaga O., Martinez-Beneito M.A., Laurent S., Cifkova R., Coca A., Mancia G. *European Heart Journal*, 2011, no. 32(11), pp. 1424-1431. 19. The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. *Stroke*, 2009, no. 40, pp. 1557-1563. 20. Truelsen T., Heuschmann P.U., Bonita R., Arjindas G., Dalal P., Damasceno A., Nagaraja D., Oguinni A., Oveisgharan S., Radhakrishnan K., Skvortsova V.I., Stakhovskaya V. *Lancet Neurology*, 2007, no. 6, pp. 134-139. 21. Zhang Y., Chapman A.-M., Plested M., Purroy F. *Stroke Research and Treatment*, 2012, vol. 12, Article ID 436125, 11 pages, doi:10.1155/2012/436125.

МОЗГОВИЙ ІНСУЛЬТ В УКРАЇНІ: АНАЛІЗ ОФІЦІЙНИХ СТАТИСТИЧНИХ ДАНИХ ТА ОГЛЯД ПОПУЛЯЦІЙНИХ ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

О.О. Філіпец, В.М. Пашковський

Резюме. Проведено ретроспективний аналіз офіційних

статистичних даних щодо захворюваності на інсульт в Україні з 1995 по 2013 роки, а також літературний пошук результатів проспективних популяційних реєстрів інсульту, проведених в Україні у різні роки. Встановлено, що рівень захворюваності на інсульт за досліджуваний період зріс на 43,3%, досягнувши найвищого за останні 19 років показника у 2013 році - 299,5 на 100 тисяч населення. Порівняння епідеміологічних показників із різних регіонів України виявило значні територіальні відмінності та різноспрямовані тенденції до зміни захворюваності. Аналіз існуючих епідеміологічних досліджень показав, що популяційними реєстрами охоплено лише 4,4% населення країни, що перешкоджає плануванню профілактичних стратегій та організації ефективної системи медичної допомоги хворим на інсульт. Подальші зусилля повинні бути спрямовані на створення системи моніторингу епідеміологічних характеристик та чинників ризику мозкового інсульту, що необхідно для впровадження науково обґрунтованих заходів для зниження захворюваності та смертності від гострих порушень мозкового кровообігу.

Ключові слова: мозковий інсульт, епідеміологія, захворюваність, реєстр.

МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ В УКРАИНЕ: АНАЛИЗ ОФИЦИАЛЬНЫХ СТАТИСТИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ОБЗОР ПОПУЛЯЦИОННЫХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Е.А. Филипец, В.М. Пашковский

Резюме. Проведен ретроспективный анализ официальных статистических данных о заболеваемости инсультом в Украине с 1995 по 2013 годы, а также литературный поиск результатов проспективных популяционных регистров инсульта, проведенных в Украине в разное время. Установлено, что уровень заболеваемости инсультом за период исследования вырос на 43,3%, достигнув наивысшего за последние 19 лет показателя в 2013 году - 299,5 на 100 тысяч населения. Сравнение эпидемиологических показателей из разных регионов Украины выявило значительные территориальные различия и разнонаправленные тенденции к изменению заболеваемости. Анализ существующих эпидемиологических исследований показал, что популяционными регистрами охвачено только 4,4% населения страны, что препятствует планированию профилактических стратегий и организации эффективной системы медицинской помощи больным инсультом. Дальнейшие усилия должны быть направлены на создание системы мониторинга эпидемиологических характеристик и факторов риска мозгового инсульта, что необходимо для внедрения научно обоснованных мероприятий для снижения заболеваемости и смертности от острых нарушений мозгового кровообращения.

Ключевые слова: мозговой инсульт, эпидемиология, заболеваемость, регистр.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.189-193.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© О.О. Filipets, V.M. Pashkovsky, 2014

УДК 616.2-022.7-036.65-06:616-056.3]-053.2

Г.І. Ходоровський,**Р.Р. Дмитренко,****О.В. Ясінська,****М.П. Мотрук**Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ВПЛИВ РЕТИНО-ГІПОТАЛАМО-
ЕПІФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ НА ПРОТЕОЛІЗ
У ТКАНИНАХ ЯСЕН У СТАТЕВОЗРІЛИХ
САМЦІВ ЩУРІВ****Ключові слова:** тканини ясен,
протеоліз, фотоперіод, гіпоксія.

Резюме. Експериментально на статевозрілих самців білих щурів за дії постійного освітлення або постійної темряви впродовж 14 діб та переривчастої гіпобаричної гіпоксії (2 год. на добу) встановлено особливості змін протеолітичної активності в тканинах ясен піддослідних тварин. Постійне освітлення не змінило активності протеолізу щодо низько- та високомолекулярних білків, але підвищило інтенсивність лізису колагену на 20,57 %. Протилежний ефект на протеолітичні процеси мала темрява. За умови темряви лізис низькомолекулярних білків зменшився на 25,80%, високомолекулярних - на 19,04 % і колагену на 24,47 %. Гіпоксія за умови природного освітлення знизила лізис досліджуваних білків. Поєднана дія гіпоксії та постійного освітлення спричинила зменшення лізису досліджуваних білків порівняно із дією одного лише освітлення. Спільна дія гіпоксії і постійної темряви мала більш виражений вплив: лізис низькомолекулярних білків зменшився на 21,89 %, високомолекулярних білків на 30,52% і колагену на 67,61 % порівняно із дією лише однієї темряви.

Вступ

Клінічними і експериментальними роботами Інституту стоматології і АМНУ, НМАПО ім. П.Л. Шупика і відділу з вивчення гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця та інших наукових установ показана роль порушень захисних функцій організму на системному та місцевому рівнях у розвитку хвороб ясен, вивчається проблема фізіологічної резистентності тканин порожнини рота [1]. Доведено, що резистентність епітелію ясен до дії постійних фізіологічних пошкоджуючих агентів визначається системою захисних механізмів [4]. Зокрема, у процесі регенерації епітеліоцитів ясен та елімінації пошкоджених клітин, поряд з процесами пероксидації ліпідів (ПОЛ) та окислювальної модифікації білків, важливу роль відіграють процеси тканинного протеолізу [8]. У ряді робіт було показано, що загальна) протеолітична активність збільшується у патологічно змінених яснах [5, 6, 7].

Разом із тим, детальних досліджень стану протеолітичних процесів у тканинах ясен в нормі та за умови дії на організм системної гіпоксії не проводилася. Залишається невідомою роль епіфіза мозку в процесах протеолізу в тканинах

ясен.

Мета дослідження

Метою дослідження є вивчення особливостей протеолітичного процесу в тканинах ясен статевозрілих самців щурів за звичайних умов утримання та дії системної гіпобаричної гіпоксії і різної тривалості фотоперіоду.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на 58 білих лабораторних безпорідних щурах-самцях репродуктивного віку середньою масою 0,186 кг. Зміну активності пінеальної залози моделювали впродовж 14 діб шляхом утримання тварин за умов трьох режимів освітлення: природного освітлення - інтактні щурі (група 1) постійного цілодобового освітлення інтенсивністю 500 лк (стан "фізіологічної" пінеалектомії) (група 2), постійної цілодобової повної темряви (стан підвищеної функціональної активності пінеальної залози) (група 3).

Використовували модель досліду, яка певною мірою наближена до фізіологічної гіпоксії і включала: гіпобаричну гіпоксію в проточній барокамері, створювану шляхом розрідження

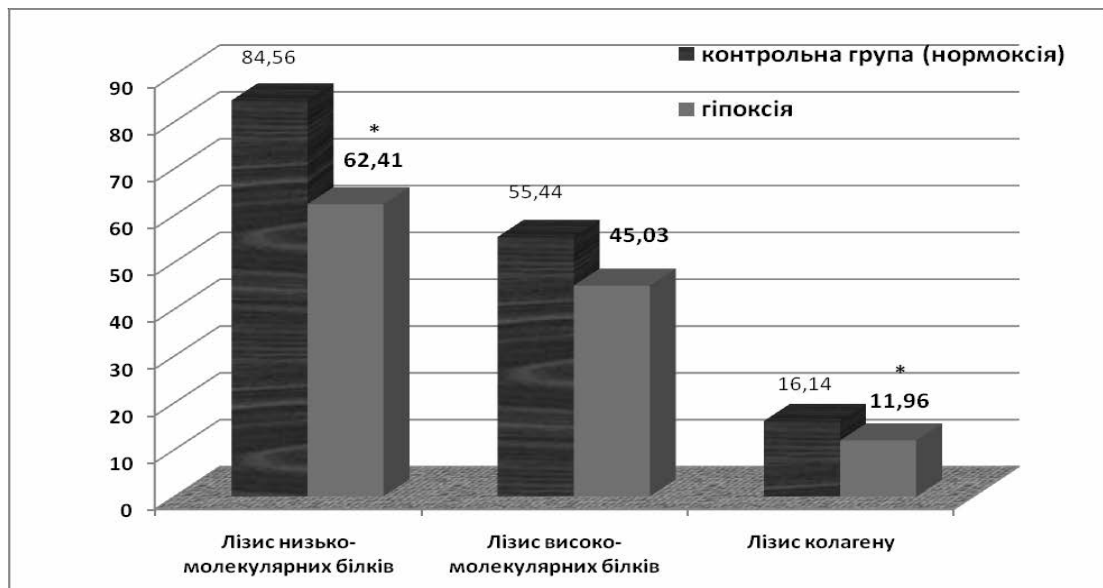
повітря до величини, що відповідає висоті 4000 м над рівнем моря зі швидкістю "підйому" 0,4 км/хв; утримання тварин за гіпоксичних умов протягом 14 діб по 2 годин щодня (інтервальне гіпоксичне тренування) за різних варіантів фотоперіодичних змін. Протеолітичну активність у тканинах ясен визначали за лізисом азоальбуміну, азаказеїну та аза колу [2].

Всі досліді на тваринах проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, яких використовують із експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986). Отримані цифрові дані опрацьовували статистично з використанням критерію t Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

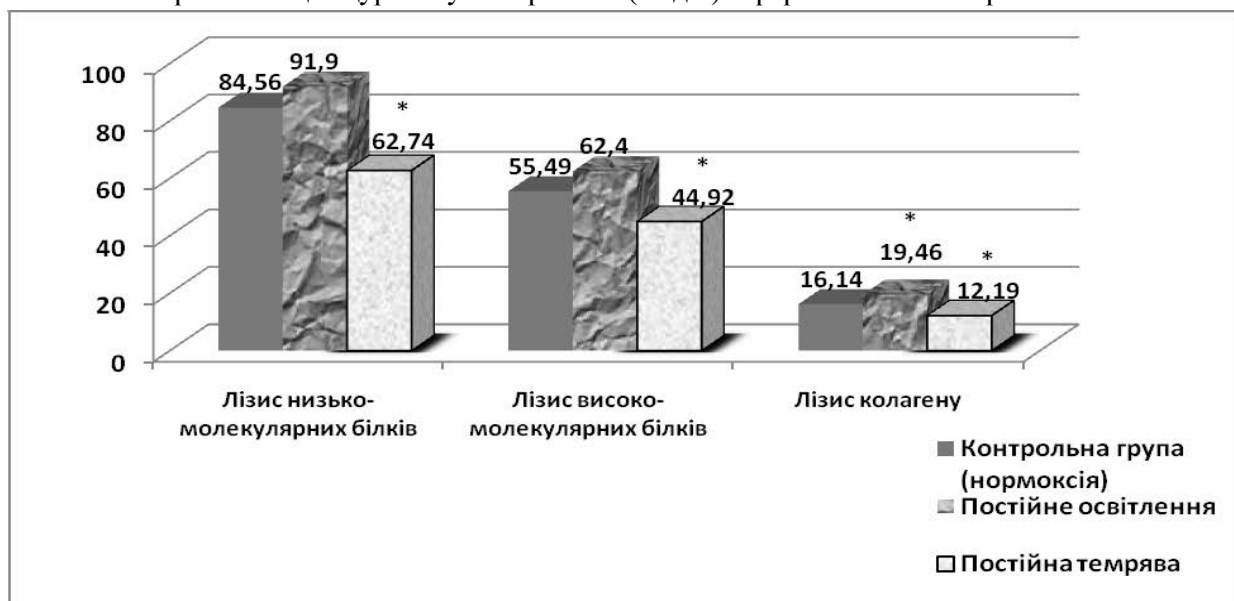
Установивши, що під дією гіпобаричної гіпоксії в тканинах ясен відбувається підвищення вмісту продуктів ОМБ [3] та враховуючи те, що протеази володіють високою чутливістю до окислення протеїнів, тобто ОМБ стають високочутливими до протеолізу, ми провели дослідження стану протеолітичних процесів у тканинах ясен. Результати представлені на рисунках 1, 2 та таблиці.

Як видно на рисунку 2 гіпоксія за умов природного освітлення знизила активність протеолітичної системи. Зокрема, лізис низькомолекулярних білків на 26,20% ($P < 0,04$), колагену на 25,90% ($P < 0,01$) і високомолекулярних білків на



Примітка: *- $P < 0,05$ вірогідність змін відносно контролю

Рис. 1. Показники лізису низько- та високомолекулярних білків і колагену в тканинах ясен статевозрілих самців щурів за умов тривалої (14 діб) переривчастої гіпобаричної гіпоксії



Примітка: *- $P < 0,05$ вірогідність змін відносно контролю

Рис.2 Показники лізису низько- та високомолекулярних білків і колагену в тканинах ясен статевозрілих самців щурів за умов зміненого фотоперіоду

18,85% ($P < 0,07$) порівняно з контролем.

Зміна тривалості фотоперіоду (різний функціональний стан епіфіза мозку) також мала ефект на протеолітичні процеси в тканинах ясен. Особливо це проявилось за умов утримання тварин 14 діб у темряві (рис. Постійне освітлення

впродовж 14 діб не змінило активності протеолізу щодо низько- та високомолекулярних білків, але підвищило інтенсивність лізису колагену на 20,57% ($P < 0,02$). Протилежний ефект на протеолітичні процеси в яснах мала темрява. Так, за умови темряви лізис низькомолекулярних білків

Таблиця

Зміни протеолітичних процесів у тканині ясен статевозрілих самців щурів за умов гіпобаричної гіпоксії та зміненого фотоперіоду ($M \pm m$)

№ гр.	Умови досліджу		Лізис низько-молекулярних білків, мкг азо-альбуміну/ 1 г тканини за 1 год	Лізис колагену, мкг азоколу/ 1 г тканини за 1 год	Лізис високо-молекулярних білків, мкг азоказеїну/ 1г тканини за 1год
1	Природне освітлення, нормоксія, n=9	$M \pm m$	84,56±6,39	16,14±1,28	55,49±3,43
2	Природне освітлення, гіпоксія, n=9	$M \pm m$	62,41±5,00	11,96±1,25	45,03±4,06
		p	0,041	0,016	0,077
3	Постійне освітлення, нормоксія, n=10	$M \pm m$	91,90±4,99	19,46±0,849	62,40±4,64
		p	0,194	0,024	0,132
4	Постійне освітлення, гіпоксія, n=10	$M \pm m$	72,64±5,49	10,01±0,592	46,99±2,93
		p	0,092	0,000	0,041
		p ₁	0,002	0,000	0,021
		p ₂	0,095	0,082	0,348
5	Постійна темрява, нормоксія, n=10	$M \pm m$	62,74±5,53	12,19±0,752	44,92±2,03
		p	0,011	0,009	0,009
		p ₃	0,000	0,000	0,007
6	Постійне темрява, гіпоксія, n=10	$M \pm m$	49,00±2,55	3,948±0,348	31,21±2,14
		p	0,000	0,000	0,000
		p ₁	0,042	0,000	0,000
		p ₂	0,012	0,000	0,003
		p ₄	0,005	0,000	0,000

Примітка: p - вірогідність стосовно групи контролю – «природне освітлення, нормоксія»; p₁ - вірогідність стосовно групи «нормоксія» за такого ж режиму штучного освітлення; p₂ - вірогідність стосовно групи «природне освітлення, гіпоксія»; p₃ - вірогідність стосовно групи «постійне освітлення, нормоксія»; p₄ - вірогідність стосовно групи «постійне освітлення, гіпоксія».

зменшився на 25,80%, високомолекулярних - на 19,04% і колагену на 24,47%.

Зауважимо, що збільшення активності протеолізу веде до зниження не специфічного імунітету в яснах щурів [7], але інтенсифікація деградації окиснених протеїнів є важливою функцією внутрішньоклітинної протеолітичної системи і запобігає нагромадженню окисних білків у клітині [9, 10].

Як видно на таблиці переривиста гіпоксія на тлі постійного освітлення протягом 14 діб, так само як і на тлі постійної темряви суттєво вплинули на активність протеолітичних процесів у тканинах ясен (табл.)

Так, за умов спільної дії постійного освітлення і гіпоксії активність протеолізу в тканинах ясен зменшилася порівняно з дією одного лише постійного освітлення: лізис низькомолекулярних білків на 20,95%, високомолекулярних білків на 24,69%, колагену на 48,56%.

Більш виражено появилася спільна дія гіпоксії і постійної темряви на протеолітичні процеси в тканинах ясен порівняно з дією однієї лише темряви. Так, лізис низькомолекулярних білків зменшився на 21,89%, високомолекулярних білків на 30,52%, і колагену на 67,61%.

Цікавим виявилися результати порівняння протеолітичної активності в яснах за умов спільної дії гіпоксії і темряви з активністю за дії однієї лише гіпоксії. У цьому випадку лізис низькомолекулярних білків менший на 21,48%, високомолекулярних білків на 30,52%, колагену на 67,05%.

Таким чином, досліді на дорослих (статевозрілих самцях) показали залежність протеолітичної активності в тканинах ясен від функціонального стану епіфіза мозку, тривалої переривчастої гіпобаричної гіпоксії.

Висновки

1. Різний функціональний стан епіфіза мозку, викликаний утриманням дорослих самців щурів впродовж 14 дів за умов постійної темряви або постійного освітлення, впливає на протеолітичні процеси в яснах: освітлення (фізіологічна епіфізектомія) підвищує активність протеолізу колагену на 20,57 % і не впливає на лізис низько- та високомолекулярних білків; темрява (стимуляція продукції епіфізом мелатоніну) зменшує протеолітичну активність щодо низькомолекулярних білків на 25,8 %, колагену на 24,47 % і високомолекулярних білків на 19,04 %.

2. Гіпобарична переривчаста гіпоксія (2 години на добу впродовж 14 днів) за умов природного освітлення знижує активність протеолізу всіх

трьох типів білків; за умови поєднання з постійним освітленням зменшує активність протеолізу порівняно із результатом самостійної дії постійного освітлення, за умови поєднаної дії гіпоксії та темряви активність протеолізу в яснах знижується.

Перспективи подальших досліджень

Установлені нами дані впливу функціонального стану епіфіза мозку та гіпобаричної переривчастої гіпоксії на активність протеолізу в тканинах ясен статевозрілих самців щурів та дані інших авторів про те, що особливості ясен у самців спричинені тестостероном, зумовлюють науковий інтерес дослідження таких особливостей у статевонезрілому віці, коли статеві залози ще не продукують тестостерон.

Література. 1. Белоклицкая Г.Ф. Современный взгляд на классификации болезней пародонта / Г.Ф. Белоклицкая // Современная стоматология. -2007. -№ 3. -С.59-64. 2. Веремеенко К.Н. Белковые ингибиторы плазмы крови - регуляторы активности протеолитических ферментов / К.Н. Веремеенко // Системная энзимотерапия. Теоретические основы, опыт клинического применения. - К.: МОРИОН, 2000. - С. 21-53. 3. Дмитренко Р.Р. Статеві особливості дії переривчастої гіпобаричної гіпоксії на вміст окисномодифікованих білків у тканинах ясен за умов фотоперіоду різної тривалості / Р.Р. Дмитренко, Г.І. Ходоровський, В.А. Гончаренко // Буковин.мед. вісник.-2014, Т. 18, № 1(69).- С.29-32. 4. Ковач И.В. Физиологическая резистентность тканей полости рта / И.В.Ковач, О.Н. Воскресенский // Вісник стоматології, № 5.-2007.- С.2-6. 5. Левицький А.П. Влияние экстрактов цитрусовых на запальный процесс у пародонти при экспериментальном пародонти ті / А.П. Левицький, О.А. Макаренко, І.П.Двуліт // Одеський медичний журнал.-2008.- №5 (109).-С.12-14. 6. Левицький А.П. Обґрунтування патогенетичної ролі дисбіотичних умов порожнини рота у виникненні гінгівіту в експерименті / А.П.Левицький, М.В.Лісничук, В.М.Зубачик // Експерим. фізіол. та біохімія.-2008.- С.28-31. 7. Левицький А.П. Влияние антибиотика линкомицина на протеолиз в десне крыс / А.П. Левицький, Т. В.Томилина, С. П. Ступак [и др.] //Вісник морск. мед. - 2013.-№2. - с.31-34. 8.Тарасенко И.В. Содержание белков протеолиза в динамике заживления раневого дефекта слизистой оболочки щеки крыс, вызванного лазерным излучением / И.В. Тарасенко // Лазерная медицина. -2010. -14, №31.-С.39-44. 9.Peters J. M. Distinct 195 and 205 subcomplex of the 265 proteasome and their distribution in the nucleus and cytoplasm / J.M.Peters, W.W.Franke, J.A.Kleinschmidt // J.Biol. Chem.-1994.-Vol.269, №10.-P.7709-7718. 10.Sohal R.S. Mechanisms of aging :an appraisal of the oxidative stress hypothesis / R. S.Sohal, R.j.Mockett, W.C.Orr//Free Radic.Biol. Med.-2002.- Vol.33,№5.-P.575-586.

ВЛИЯНИЕ РЕТИНО-ГИПОТАЛАМО-ЭПИФИЗАРНОЙ СИСТЕМЫ НА ПРОТЕОЛИЗ В ТКАНЯХ ДЕСЕН ПОЛОВОЗРЕЛЫХ САМЦОВ КРЫС

Резюме. Экспериментально на половозрелых самцах белых крыс под действием постоянного освещения или постоянной темноты в течение 14 суток и прерывистой гипобарической гипоксии (2 час. в сутки) установлены особенности изменений протеолитической активности в тканях десен подопытных животных. Постоянное освещение не изменило активности протеолиза низко- и высокомолекулярных белков, но повысило интенсивность лизиса коллагена на 20,57%. Противоположный эффект на протеолитические процессы имела темнота. Под влиянием постоянной темноты лизис низкомолекулярных белков

уменьшился на 25,80%, высокомолекулярных - на 19,04% и коллагена на 24,47%. Гипоксия при условии естественного освещения снизила лизис исследуемых белков. Сочетанное действие гипоксии и постоянного освещения повлекло уменьшение лизиса исследуемых белков по сравнению с действием одного только освещения. Совместное действие гипоксии и постоянной темноты имело более выраженное влияние: лизис низкомолекулярных белков уменьшился на 21,89%, высокомолекулярных белков на 30,52% и коллагена на 67,61% по сравнению с действием только одной темноты.

Ключевые слова: ткани десен, протеолиз, фотопериод, гипоксия.

**INFLUENCE RETINO-HYPOTHALAMIC-PINEAL
GLAND SYSTEM ON PROTEOLYSIS IN THE
GINGIVAL TISSUE IN ADULT MALE RATS**

R.R. Dmitrenko, G.I. Khodorovskiy, O.V. Yasinska,

M.P. Motruk

Abstract. Experimentally in adult male albino rats under constant light or constant darkness for 14 days and intermittent hypobaric hypoxia (2 h. daily) the specific features of changes of proteolytic activity were observed in the gingival tissue of

experimental animals. Permanent lighting did not change the activity of proteolysis of low and high molecular weight proteins, but increased the intensity of the lysis of collagen by 20,57%. The opposite effect on proteolytic processes had darkness. Under the influence of constant darkness lysis of low molecular weight proteins decreased by 25,80%, high molecular weight - 19,04% and 24,47% collagen. Hypoxia and natural light reduced the lysis of the proteins which we studied. The combined effect of hypoxia and constant light caused decrease the lysis of studied proteins in comparison with the effect of only lighting. The combined effect of hypoxia and constant darkness had more pronounced effect: the lysis of low molecular weight proteins decreased by 21,89%, high molecular weight proteins by 30,52% and 67,61% on collagen compared with the effect of only one darkness.

Key words: gingival tissue, proteolysis, photoperiod, hypoxia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.194-198.

Надійшла до редакції 20.09.2014

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© Г.І.Ходоровський, Р.Р.Дмитренко, О.В.Ясінська,

М.П. Мотрук 2014

**О.Г. Чернюх1 ,
В.Ф. Мислицький**

Буковинський державний медичний
університет,
1- міський клінічний пологовий будинок
№1, м. Чернівці

ДЕЯКІ ГЕНЕТИЧНІ ТА ПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОЛІТИЧНОЇ ХВОРОБИ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЗА АВ0- КОНФЛІКТОМ

Ключові слова: ГХН (гемолітична хвороба новонароджених), кон'югаційна жовтяниця, група крові за системою АВ0, концентрація білірубіну в сироватці крові та його приріст.

Резюме. Наведені результати дослідження генетичного розподілу груп крові в дітей, народжених від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові. Показано переважне успадкування 0(I) та А(II) груп крові немовлятами. Імуноконфлікт за системою АВ0, відповідно, найчастіше спостерігається в дітей з А(II) групою крові. Для попередження ГХН необхідно проводити подобовий моніторинг вмісту білірубіну крові, позаяк його концентрація в пуповинній крові є суто індивідуальною характеристикою.

Вступ

Серед імунологічно обумовлених ускладнень вагітності провідне місце займає не тільки резус-сенсibiлізація, а й несумісність за системою крові АВ0, наслідком якої є також гемолітична хвороба новонароджених (ГБХ).

За даними літератури ГХН, зумовлена АВ0-несумісністю, найчастіше розвивається, якщо в матері 0(I) група крові, а в дитини - А(II) чи В(III). У 90% випадків хвороба протікає без особливих ускладнень, але зустрічаються тяжкі випадки ГХН, що протікають за типом резус-конфлікту [4-6].

Реалізація імуноконфлікту за системою АВ0 та поява, як наслідок, ГХН за груповою несумісністю можлива вже при першій вагітності на відміну від резус-сенсibiлізації, при якій аутоімунізація виявляється при першій вагітності лише в 10% випадків [4, 9].

В основі закономірностей спадковості груп крові лежать структурні особливості гена АВ0. У локусі цього гена можливі три алелі, що експресуються за аутосомно-кодомінантним типом:

- особи, що успадкували від батьків два гени А, або ген А та 0 за фенотипом належать до А(II) групи крові;
- при успадкуванні двох генів В, або В і 0 - новостворений фенотип В(III) групи крові;
- фенотип 0(I) групи крові проявляється при успадкуванні двох генів 0;
- особи, що успадкували гени А і В наслідують від батьків фенотип АВ(IV).

Отже, діти від матерів із 0(I) групою крові можуть успадкувати 0(I), А(II) та В(III) групи крові, за винятком АВ(IV).

У матері з 0(I) групою крові антигени А і В можуть викликати утворення імунних антитіл. У

25-47% шлюбів батьки несумісні саме за системою АВ0 [7, 8].

АВ0-конфлікт залишається насущною проблемою перинатології, яка характеризується певними особливостями та труднощами в діагностиці та лікуванні.

Цікавим є той факт, що величина кількості антитіл при АВ0-конфлікті немає значення - важливою є тільки їх наявність або відсутність [4,8]. Імовірність розвитку гемолітичної хвороби в дитини та ступінь її прояву мало залежать від титру антитіл. Гемолітична хвороба при АВ0-конфлікті у своїй більшості розвивається після пологів.

При несумісності крові матері й плоду одночасно за двома детермінантами (резус-фактором та системою АВ0), як правило, розвивається гемолітична хвороба за груповими антигенами, як найсильнішими. Механізм дії АВ0-несумісності проти резус-імунізації поки не зовсім зрозумілий [5,8].

Жовтушна форма - найчастіша та найтяжча форма захворювання щодо прояву ГХН, основними її симптомами є рання жовтуха, анемія та гепатоспеномегалія.

Жовтушну форму ГХН достатньо важко діагностувати, особливо на ранніх етапах розвитку хвороби, коли вона протікає в скритій формі. Тяжкість протікання ГХН знаходиться в прямій залежності від ступеня гіпербілірубінемії. Чим вищий рівень білірубіну в крові, тим вища небезпека розвитку ядерної жовтухи з ураженням периферичної та ЦНС і навіть смерності немовлят [4, 5, 9].

Окрім генетичної імуносенсибилізації, вагоме місце в походженні гупербілірубінемії новонароджених відводиться таким факторам, як

функціональному стану печінки та особливостям метаболізму цілого організму загалом. Адже рівень білірубину в крові регулюється багатьма процесами, що пов'язані з вуглеводневим, білковим та ліпідним обмінами.

Мета дослідження

Дослідити природний розподіл груп крові в немовлят за системою АВ0 та Rh-фактору від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові. Дати можливу оцінку розвитку ГХН за системою АВ0 на фоні росту білірубину, як одного з провідних прогностичних критеріїв розвитку жовтушної форми ГХН.

Матеріал і методи

Проведено дослідження материнської та пуповинної крові (обстеження дичачої крові проводили в разі необхідності для гемотрансфузії при ГХН) для визначення групи крові за системою АВ0 та Rh-фактором (за системою анти- D).

Дослідження щодо визначення групи та Rh-фактора проводилося згідно наказу №164 Міністерства охорони здоров'я України від 05.07.1999 р. "Про затвердження інструкцій, регламентуючих діяльність закладів служби крові України", а саме "Інструкція з визначення груп крові за системами АВ0 та резус" [1].

Групова приналежність крові пацієнтів досліджувалася реакцією аглютинації за допомогою реактивів: стандартними сироватками та стандартними еритроцитами й моноклональними антитілами (цоліклони анти-А, анти-В та анти-АВ).

Стандартні сироватки та еритроцити для визначення груп крові виготовляли в лабораторії при установі служби крові Чернівецького обласного центру служби крові (ЧОЦСК).

На всіх реагентах вказані серія, термін придатності та зазначено титр антитіл (для сироваток, що ізогемаглютинують). Стандартні еритроцити готували з крові донорів (згідно інструкції щодо забору і обліку крові, яку отримують від донорів, малими дозами, для приготування стандартних еритроцитів). Моноклональні антитіла - еритроцит-цоліклони виробництва Російської Федерації, м. Москва "Гематолог", які сертифіковані на території України. Визначення Rh-фактору проводилось анти-Rh0(D) IgM моноклональним реагентом фірми "Гематолог".

У пуповинній та дитячій крові був визначений рівень загального білірубину та його фракцій, як одного з важливих біохімічних прогностичних критеріїв розвитку ГХН.

Визначення білірубину та його фракцій про-

водилося згідно уніфікованої методики за методом Сндрашика набором реактивів виробника ТОВ НВП "Філісіт-Діагностика" (Дніпропетровськ, Україна). Як прилад для вимірювання оптичної густини розчинів використано фотоелектроколориметр КФК-2.

Статистичну обробку результатів проводили з визначенням середньоарифметичної (М) та її стандартної похибки (m).

Обговорення результатів дослідження

На базі міського клінічного пологового будинку №1, м. Чернівці, впродовж 2013 року, шляхом пологової діяльності та кесаревого розтину, народилося 569 немовлят від матерів із 0(I) Rh(+) позитивною групою крові. Більше половини новонароджених дітей успадкували материнську групу крові за двома досліджуваними детермінантами - 318 малюків, що становило 55,9 % від загальної кількості. Діти успадкували максимально ідентичні материнським групі та резусні антигени для зведення ризику імунізації та можливого розвитку ГХН до мінімального порогу. Це є певним підтвердженням позитивного генетичного механізму регуляції щодо природнього добору за даними факторами.

Кількість малюків із 0(I) групою крові, але негативним Rh-фактором, на відміну від материнського позитивного, становила 28 осіб (4,92% від загальної кількості).

Відомо, що позитивний Rh-фактором (за системою анти-D) є переважаючим у 85% жителів України та в 90% - населення Київської області. У Карпатській геногеографічній зоні частота антигену-D найбільша: Rh-негативними тут є лише 10, 96% населення [3].

Співвідношення малюків із позитивним (56%) та негативним (5%) Rh-фактором при наслідуванні 0(I) групи крові, від матерів із 0(I) Rh(+) позитивною групою крові, становить відповідно 11:1. Тенденція у співвідношенні позитивних та негативних резусів спостерігається і при наслідуванні А(II) - 8:1 (25% до 3%) та В(III) - 4,5:1 (9% до 2%) груп крові відповідно, але воно стає менш вираженим і відповідає величині значно меншій, ніж відношення "один до десяти" (рис.), тобто тенденція до відтворення материнських групових та резусних детермінант чітко прослідковується в малюків із 0(I) Rh(+) групою крові.

Картина мінімального прояву негативного Rh-фактору (за системою анти-D), ще раз є підтвердженням щодо переважання домінантного фактору в гетерозиготному або гомозиготному варіантах (DD або Dd).

Суттєвим є відтворення в новонароджених від

матерів із 0(I) групою A(II)-ї групи крові: четверта частина малюків (24,78% від загальної кількості) з позитивним Rh-фактором та 3,34% - із негативним Rh-фактором.

Згідно літературних джерел, переважаючим

груповим фенотипом за системою АВ0 на території України є фенотип А (АА чи А0) [3], що успадковується в майже третью частини від усіх новонароджених матерями з 0(I) Rh(+) групою крові (28,12%).

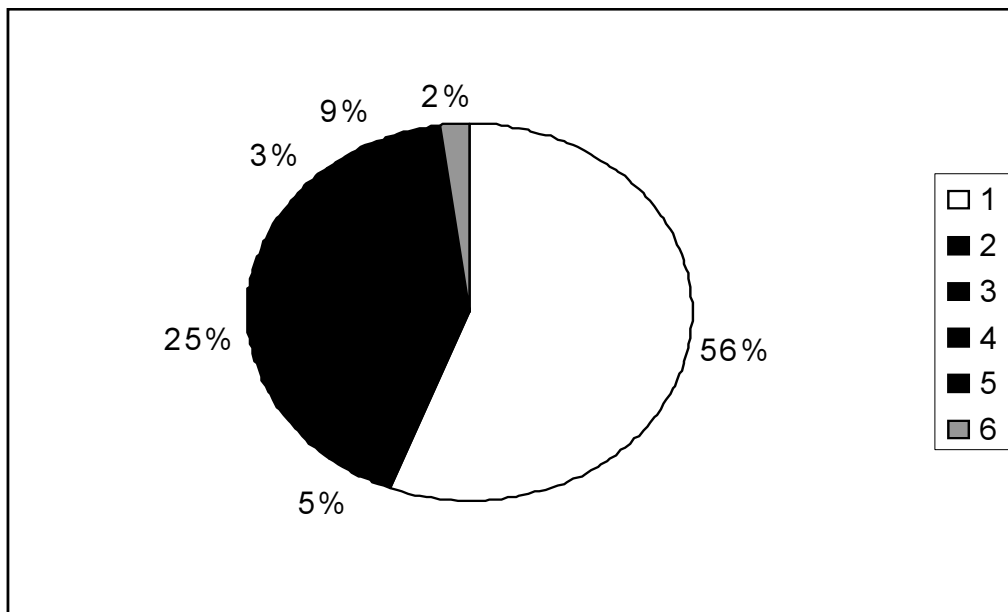


Рис. Співвідношення груп крові та Rh-фактору в новонароджених матерів із 0(I) Rh(+) групою крові (n = 569)

Примітка: 1-0(I) Rh(+) - 56%; 2-0(I) Rh(-) - 5%; 3-A(II) Rh(+) - 25%; 4- A(II) Rh(-) - 3%; 5- B(III) Rh(+) - 9%; 6 - B(III) Rh(-) - 2%

Рівень загального білірубину в пуповинній крові новонароджених від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові коливався в надзвичайно широкому діапазоні: від 16,1 до 94,3 мкмоль/л. Середні величини білірубінів залежно від групи та резус-фактору представлені в таблиці.

Як видно з таблиці, середній рівень вмісту білірубину в пуповинній крові, незалежно від групи крові та Rh-фактору, коливався в достатньо вузькому діапазоні значень. Мінімальна середня величина загального білірубину складала 34,0

мкмоль/л у дітей з 0(I) Rh(+), а максимальна - 40,9 мкмоль/л у немовлят з A(II) Rh(-) групою крові. З цього можна зробити висновок про суто індивідуальний рівень загального білірубину, як прогностичного критерію щодо подальшого розвитку ГХН.

Із усієї кількості новонароджених малюків упродовж 2013 року (569) від матерів з 0(I) Rh(+) групою крові ГХН різного ступеня тяжкості спостерігали в 55 випадках, при чому: 32 випадки стосувалися новонароджених з A(II) Rh(+), 12 -

Таблиця

Розподіл вмісту білірубину в пуповинній крові (мкмоль/л) новонароджених від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові (M±m)

0(I) Rh(+) (n=318)	0(I) Rh(-) (n=28)	A(II) Rh(+) (n=141)	A(II) Rh(-) (n=19)	B(III)Rh(+) (n=51)	B(III)Rh(-) (n=12)
34,0 ± 0,71	36,7 ± 2,64	38,7 ± 1,32	40,9 ± 2,30	39,8 ± 1,66	35,7 ± 2,17

B(III) Rh(+), сім випадків спостерігали в дітей з A(II) Rh(-) і чотири - з B(III)Rh(-) групами крові.

Різноманітні прояви жовтяниць спостерігалися також у шести дітей із 0(I) Rh(+).

Вважають, у дітей із 0 (I) групою крові проявів ГХН не відбувається, імунізація за системою АВ0 не характерна дітям із даною групою характеристикою. Але виходячи з наших спосте-

режень, високий рівень білірубину на другу (190,9 та 220,8 мкмоль/л у двох дітей відповідно) та третю добу життя (229,1 і 278,3 мкмоль/л у двох новонароджених), при достатньо низьких величинах білірубину в пуповинній крові, що становив у середньому 36,8 мкмоль/л, свідчить про можливість розвитку ГХН у немовлят даної групи.

Необхідно зазначити, що у двох немовлят із 0

(I) Rh(+) групою крові, в яких підвищені значення показника загального білірубину спостерігалися на 4-5 добу (більше 242,8 мкмоль/л), що більш характерно для жовтяниць, відмінних від ГХН. З іншого боку, немає даних щодо вмісту загального білірубину в цих немовлят упродовж перших трьох днів життя.

Крім того, необхідно звернути особливу увагу на новонародженого, який характеризувався неординарними показниками гіпербілірубінемії в пуповинній крові.

Немовля з 0 (I) Rh(+) було винятковим щодо переважаючого вмісту прямого білірубину в пуповинній крові, відносно загальної його кількості: 46,0 мкмоль/л і 62,1 мкмоль/л відповідно. Цікавим є той факт, що при наступних дослідженнях упродовж трьох днів, величина загального білірубину не сягала вище 99,9 мкмоль/л; вміст прямого білірубину коливався, але залишався патологічно високим. Це дає можливість висунути припущення про патологічні процеси в гепатобіліарній системі. Необхідно відмітити, що величина гемоглобіну в новонародженого сягала 270 г/л, що було значно вищим за норму (180-230 г/л).

З огляду на вище вказані факти гіпербілірубінемії, можна говорити про розвиток ГХН у дітей із 0(I) групою крові за іншими груповими антигенами, відмінними від АВ0. Адже в більшості випадків ГХН розвивається внаслідок несумісності плода і матері за резус- або АВ0-антигенами і рідко за іншими антигенними системами (внаслідок їх меншої імуногенності) - Келл (Kell), Даффі (Duffy), MNSs, Кідді (Kidd), Левіс (Lewis) тощо. Тому в кожному окремому випадку необхідне детальне серологічне обстеження з використанням сучасних гелевих технологій, адже на сьогоднішній день відомо близько 19 систем антигенів еритроцитів [3, 6].

Упродовж 2013 року від матерів із 0 (I) Rh(+) було народжено 12 пар двійнят, в яких не було відмічено проявів ГХН, у 50% випадків, а саме шість пар двійнят успадкували материнські групи та резусні детермінанти.

Висновки

1. Рівень загального білірубину в пуповинній крові є суто індивідуальним показником для кожного новонародженого.

2. Переважна кількість новонароджених (89%) від матерів з 0(I) Rh(+) групою крові впродовж 2013 року - це діти з 0(I) - 61% та А(II) - 28 % групами крові.

3. У зв'язку з високим відсотковим розподілом щодо А(II) групи крові в новонароджених від матерів із 0(I) Rh(+), конфлікт за системою АВ0

найчастіше відбувається за антигеном А, який має біля 17 різновидностей (насамперед А1, А2, Аm та інші), а отже, може викликати різноманітні прояви ГХН.

4. За період 2013 року, близько 70% випадків (39 супроти 55), ГХН за системою АВ0 спостерігається в дітей з А(II) групою крові, яка є переважаючим фенотипом населення України.

5. Діти з А(II) групою крові підлягають моніторингу щодо вмісту загального білірубину крові на другу добу після народження для попередження щодо ускладнених проявів ГХН.

6. У дітей з 0(I) Rh(+) групою крові також можливі поодинокі прояви ГХН невідомої антигенної етіології. Цікавим є той факт, що в новонароджених із 0(I) Rh(-) групою крові не було відмічено проявів ГХН.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені дослідження в наміченому напрямку. Було б цікавим порівняти розподіл груп крові у малюків, народжених від матері з 0(I) Rh(+) групою крові, впродовж 2014 року: чи буде збережена тенденція щодо розподілу груп у малюків відповідно до 2013 року.

Література. 1. Інструкція з визначення груп крові за системами АВ0 та резус. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ від 05.07.1999 №164 "Про затвердження інструкцій регламентуючих діяльність закладів служби крові України" - режим доступу: mozdocs.kiev.ua/view.php?id=565. 2. Изменения в системе гемостаза у плодов с гемолитической болезнью / М.А. Бессонова, Г.Н. Бушлаева Е.В. Никушкин, Т.Е. Цимбалова // Педиатрия. ж. имени Г.Н. Сперанского. - 2008. - Т.87, №1. - С.17-21. 3. Дранник Г.Н., Дизик Г.М. Генетические системы крови человека и болезни. - К.: Здоровье, 1990. - 200 с. 4. Коноплянников А.Г. Современные аспекты патогенеза гемолитической болезни плода и новорожденного / А.Г. Коноплянников // Вестн. РГМУ. 2008. - № 6. - С. 38-42. 5. Конноплянников А.Г. Гемолитическая болезнь плода при резус-сенсibilизации: современные аспекты диагностики, лечения и профилактики / А.Г. Коноплянников // Акушерство и гинекол. - 2005. - №6. - С. 63-68. 6. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии // СПб., - 2004. - 188с. 7. Поздняков А.А. Концепция иммунопатогенетической модели механизма формирования гемолитической болезни новорожденных при Rh-конфликте и АВ0-несовместимости / А.А. Поздняков // Системный анализ и управление в биомедицинских системах - 2004. - Т.3, №3. - С.213-216. 8. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. - М.: Триада - X, 2004. - 192 с. 9. Чуриліна А.В. Аспекти етіопатогенезу кон'югаційних жовтяниць / А.В. Чуриліна, О.О. Глуховська // Педиатрія, акушерство та гінекол. - 2006. - №4. - С.51- 54.

НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ АВ0-КОНФЛИКТЕ

О.Г. Чернюх1, В.Ф. Мыслицкий

Резюме. В статье изложены результаты исследования генетического распределения групп крови у детей, рожденных от матерей с 0 (I) Rh (+) группой крови. Показано преимущественное наследование 0 (I) и А (II) групп крови младенцев. Иммуноконфликт по системе АВ0, в

соответствии с данным распределением, чаще наблюдается у детей с А (II) группой крови, для предупреждения ГБН необходимо проводить посуточный мониторинг содержания билирубина крови, поскольку его пуповинные величины являются сугубо индивидуальными характеристиками.

Ключевые слова: ГБН (гемолитическая болезнь новорожденных), конъюгационная желтуха, группа крови за системой АВ0, концентрация билирубина в сыворотке крови и его прирост.

**SOME GENETIC AND PATHOLOGICAL
PECULIARITIES OF HEMOLYTIC DISEASE OF
NEWBORNS ACCODING TO SYSTEM AB0**

O.G. Cherniuk1 , V.F. Myslytsky

Abstract. The results of the genetic distribution of the blood groups in children delivered by mothers with 0 (I) Rh (+) blood group have been stated in the article. It has been shown the predominant inheritance of 0 (I) and A (II) blood groups by

newborns. Immunoconflict accoding to AB0 system in more often observed in children with A (II) in conformity with the given distribution. To prevent HDN it is necessary to carry 24-hour monitoring of bilirubin content in the blood as its funic values are particularly individual characteristics.

Key words: HDN (hemolytic disease of newborns) conjugation jaundice, blood groups accoding to AB0 system, bilirubin concentration in the blood serum its and increase.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi),

**1 - Municipal Clinical Maternity Hospital № 1,
Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №3 (49).-P.199-203.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

© *О.Г. Чернюх, В.Ф. Мислицький 2014*

УДК: 611.24: 591.476: 572.5: 612.824.1: 612.014.482:616.092.9

Д.В. Шатов,**П.Е. Григорьев**ГУ "Крымский государственный
медицинский университет имени
С.И. Георгиевского" (г. Симферополь)**АНАЛИЗ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПАРЕНХИМЫ ЛЁГКИХ
КРЫС, ПОДВЕРГШИХСЯ ОДНОРА-
ЗОВОМУ ТОТАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ И
КОРРЕКЦИИ КСЕНОГЕННОЙ ЦЕРЕБ-
РОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТЬЮ**

Ключевые слова: паренхима
лёгких, морфометрия, цереброс-
пинальная жидкость, облучение,
коррекция, двухфакторный
дисперсионный анализ.

Резюме. С целью определения степени влияния контролируемых факторов (воздействие, длительность эксперимента, а также коррекция введением ксеногенной цереброспинальной жидкости и их взаимодействия) на морфологическую структуру паренхимы лёгких крыс линии Вистар, подвергшихся однократному облучению проведён двухфакторный дисперсионный анализ. Фактор воздействия влияет на все результирующие признаки морфометрии лёгких крыс. Контролируемый фактор длительности эксперимента также оказывает высокую степень влияния. Взаимодействие факторов оказывало максимальное влияние на процентное содержание кровоизлияний, минимальное - на процентное содержание дистелектазов.

Введение

При возникновении аварийных ситуаций на объектах атомной энергетики, а также при использовании радиоактивных веществ в террористических и диверсионных целях особую актуальность приобретают мероприятия противорадиационной защиты, среди которых выделяется медицинская противорадиационная защита с использованием фармакологических средств [2]. Патогенетической основой применения фармакологических средств является запуск системы гуморальной реакции и репаративных процессов на клеточном уровне [1].

Одним из таких методов, показавшим свою эффективность в лечении острой лучевой болезни, является применение ксеногенной цереброспинальной жидкости [5]. Также было обнаружено положительное влияние парентерального введения ксеногенной цереброспинальной жидкости (КЦСЖ) на показатели морфометрии лёгких крыс линии Вистар, подвергшихся однократному облучению. Для уточнения факта и степени влияния контролируемых факторов воздействия (плацебо, однократное тотальное облучение в сочетании с плацебо, тотальное однократное облучение в сочетании с КЦСЖ) и длительности эксперимента (7 и 30 дней) на результирующие признаки морфометрии лёгких был проведён двухфакторный дисперсионный анализ.

Цель исследования

Выяснить факт и степень влияния контролируемых факторов воздействия, длительности

эксперимента и их взаимодействия на результирующие признаки морфометрии паренхимы лёгких.

Материалы и методы

Исследование проведено на 48 крысах линии Вистар обоих полов зрелого возраста (5 месяцев). Животные были разделены на следующие группы (по 6 животных в каждой): группа плацебо (П), группа КЦСЖ (КЦСЖ), группа облучение + плацебо (О+П), группа облучение + КЦСЖ (О+КЦСЖ). В качестве плацебо вводили внутримышечно 0,9% раствор натрия хлорида по схеме в дозе 0,002 мл/г. КЦСЖ вводили внутримышечно по аналогичной схеме. Ксеногенную цереброспинальную жидкость получали путём субокципитальной пункции у лактирующих коров с сохранением в ампулах после пропускания через бактериальные фильтры "Миллипор" [6]. Крыс подвергали однократному тотальному облучению в дозе 5 Грей с помощью гамма-терапевтического аппарата дистанционного облучения "Тератрон" на базе Крымского Республиканского Учреждения "Клинический онкологический диспансер". Сроки эксперимента составляли 7 дней (троекратное введение плацебо или КЦСЖ) и 30 дней (десятикратное введение соответственно). Интервал между введениями составлял 2 дня. После декапитации под общим эфирным обезболиванием, забирали лёгкие, которые фиксировали в 10% растворе формальдегида. Левое лёгкое заливали в парафин. Затем изготавливали гистологические срезы по общеп-

ринятым методикам с последующей их окраской гематоксилином и эозином [3]. Микроскопию проводили с помощью светового микроскопа Olympus CX-41, морфометрию - в программе "Olympus DP Soft". При исследовании определяли процентное содержание участков с неизменной паренхимой, эмфиземой, дистелектазами, кровоизлияниями. Процентное содержание исследуемых признаков определяли как отношение суммарной площади исследуемого признака к исследуемой общей площади, выраженное в процентах. Двухфакторный дисперсионный анализ выполнен с использованием демо-версий программного обеспечения Open Office и Statistica 10.0. С помощью полученных данных оценивали

степень оказываемого влияния контролируемых факторов воздействия, длительности эксперимента и их взаимодействие на структуру паренхимы лёгких.

Соблюдение основных биоэтических норм при проведении исследования подтверждены заключением комитета по биоэтике КГМУ имени С.И. Георгиевского.

Обсуждение результатов исследования

Данные, полученные при проведении двухфакторного дисперсионного анализа изменений структуры морфометрии паренхимы лёгких при однократном тотальном облучении и коррекции при помощи КЦСЖ, представлены в таблице.

Таблица

Степень влияния факторов (в процентах) на показатели морфометрии по результатам двухфакторного дисперсионного анализа

Фактор / Показатель	Воздействие (плацебо – облучение+плацебо – облучение+КЦСЖ)	Длительность эксперимента (7 дней – 30 дней)	Взаимодействие факторов (воздействие-длительность эксперимента)
Неизменная паренхима	97,09	86,78	69,25
Эмфизема	96,71	80,32	73,74
Дистелектаз	95,90	65,50	31,15
Кровоизлияния	96,61	83,48	97,29

На процентное содержание участков с неизменной паренхимой оказывают влияние контролируемые факторы воздействия и длительности эксперимента на 97,09% и 86,78% соответственно, а их взаимодействие - на 69,25% (рис. 1).

Контролируемый фактор воздействия оказывает влияние на процентное содержание участков эмфиземы на 96,71%, контролируемый фактор

длительности эксперимента - на 80,32%, взаимодействие контролируемых факторов - на 73,74% (рис. 2).

На результирующий признак процентного содержания участков дистелектазов оказывает влияние контролируемый фактор воздействия на 95,9%, контролируемый фактор длительности эксперимента - на 65,5%, при этом взаи-

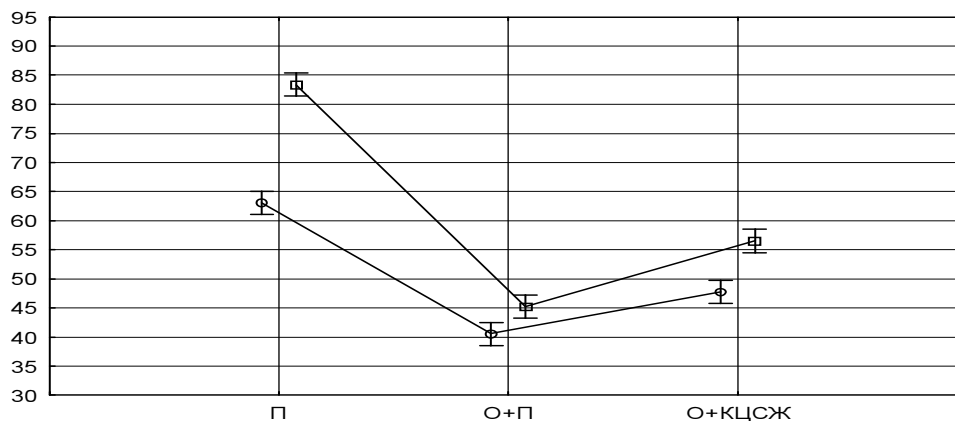


Рисунок 1. Степень влияния (%) контролируемых факторов и их взаимодействия на процентное содержание неизменной паренхимы в различные возрастные периоды под воздействием облучения и коррекции КЦСЖ.

○ 7 дней
□ 30 дней

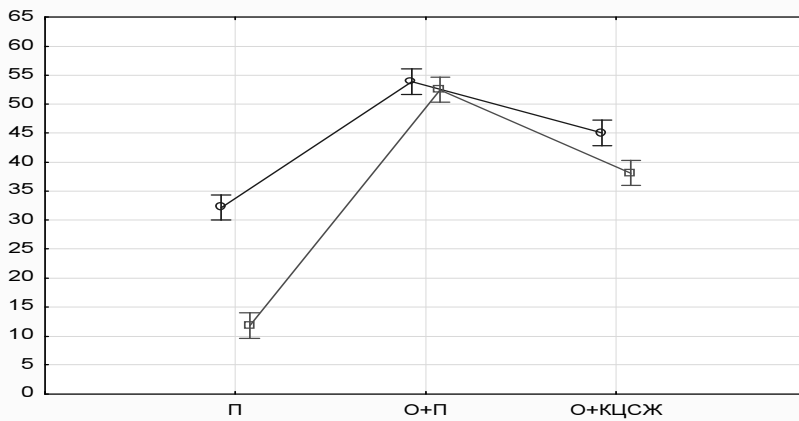


Рисунок 2. Степень влияния (%) контролируемых факторов и их взаимодействия на процентное содержание участков эмфиземы в различные возрастные периоды под воздействием облучения и коррекции КЦСЖ.

○ 7 дней
□ 30 дней

модействие было относительно низким - 31,15% (рис. 3).

При изучении проявления контролируемых факторов на процентное содержание участков с кровоизлияниями обнаружили, что контролируемый фактор воздействия оказывал влияние на 96,61%, контролируемый фактор длительности эксперимента - на 83,48%, а их взаимодействие оказывало максимальный эффект - 97,28% (рис. 4).

Проведённый двухфакторный дисперсионный

анализ показал, что фактор воздействия (плацебо, одноразовое тотальное облучение в сочетании с плацебо или КЦСЖ) и длительность эксперимента, а также взаимодействие факторов оказывают существенное влияние на показатели морфометрии лёгких крыс.

Парентеральное введение КЦСЖ животным, подвергшимся одноразовому тотальному облучению, оказывает высокую степень влияния на все исследуемые показатели морфометрии лёг-

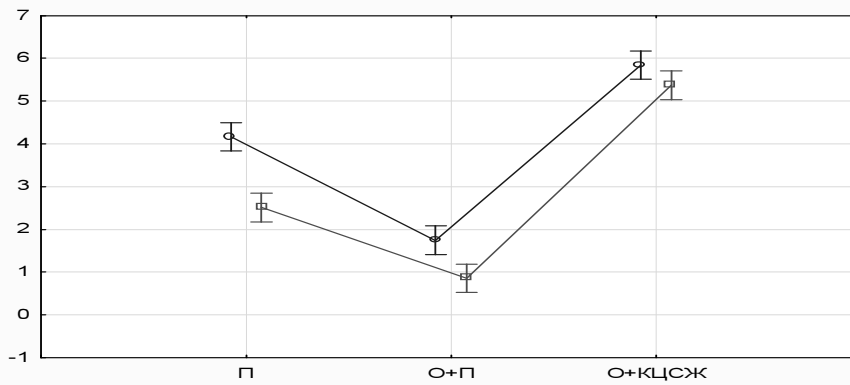


Рисунок 3. Степень влияния (%) контролируемых факторов и их взаимодействия на процентное содержание участков дисталектазов в различные возрастные периоды под воздействием облучения и коррекции КЦСЖ.

○ 7 дней
□ 30 дней

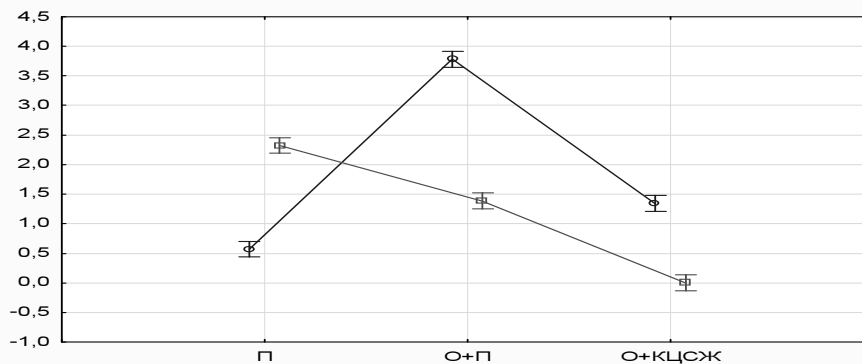


Рисунок 4. Степень влияния (%) контролируемых факторов и их взаимодействия на процентное содержание участков с кровоизлияниями в различные возрастные периоды под воздействием облучения и коррекции КЦСЖ.

○ 7 дней
□ 30 дней

ких. При введенні КЦСЖ происходит уменьшение процентного содержания участков с кровоизлияниями, которые являются источником трансформирующего фактора роста-β [8], играющего важную роль в радиационно-индуцированном повреждении лёгких [9]. Влияние КЦСЖ обусловлено содержанием в своём составе большого количества различных биологически активных веществ [4].

В исследовании, проведённом немецкими исследователями [7], была изучена динамика трансформирующего фактора роста-β при радиационно-индуцированном повреждении лёгких, что объясняет улучшение показателей морфометрии лёгких, обнаруженное ранее.

Взаимодействие контролируемых факторов оказывает наиболее высокую степень влияния на процентное содержание участков кровоизлияний среди всех изученных результирующих признаков. Их симбиоз приводит к снижению процентного содержания участков кровоизлияний, уменьшая воспалительную реакцию, и способствует восстановлению паренхимы лёгких.

Перспективы дальнейших исследований

Будут продолжены исследования в наменном научном направлении.

Выводы

1. Контролируемые факторы воздействия и длительности эксперимента оказывают высокую степень влияния на все результирующие признаки морфометрии паренхимы лёгких крыс.

2. Взаимодействие контролируемых факторов (воздействия и длительности эксперимента) оказывает максимальное влияние на процентное содержание участков с кровоизлияниями, и минимальное на процентное содержание участков с дистелектазами.

Литература. 1. Васин М.В. Средства профилактики и лечения лучевых поражений. - Москва: ВЦМК "Защита", 2006. - 340 с. 2. Власенко Т.Н. Современные подходы к фармакологической профилактике радиационных поражений / Т.Н. Власенко, В.Б. Назаров, А.Н. Гребенюк // Фармакология. - 2010. - Т.11, Вып.8. - С. 230-253. 3. Коржевский В.Е. Основы гистологической техники / Коржевский В.Е., Гилиаров А.В. - Санкт-Петербург: Изд. СпецЛит, 2010. - 95 с. 4. Ликвор как гуморальная среда организма / В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова, В.В. Ткач (мл.) и др. - Симферополь: ИТ "Ариал", 2010. - 192 с. 5. Пат. Россия. 2101774 МПК G09B23/28 Способ лечения острой лучевой болезни у экспериментальных животных: Пат. Россия. 2101774 МПК G09B23/28 О.М. Атаманова, И.Е. Андрианова, В.В. Ткач, Н.И. Сивуха, К.С. Чертков, Г.И. Филимонова, Т.И. Мокиевская; Институт биофизики МЗ РФ, опублик. 10.01.1998 г. Пат. Украина. UA 65154 МПК А61К 35/24 (2006.01), А61к 35/12 (2006.01) Способ отримання біологічного препарату ліквору: Пат. Україна.

UA 65154 МПК А61К 35/24 (2006.01), А61к 35/12 (2006.01) В.С. Пикалюк, В.В. Ткач, М.А. Кривенцов, Л.Р. Шаймарданова, С.Ю. Бессалова, В.В. Кисельов, Ю.П. Зайвий, А.О. Лесковський; ДУ "Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського". - № u201106266; заявл. 19.05.2011, опубл. 25.11.2011, Бюл. № 22. 7. Dose-dependent induction of transforming growth factor-β (TGF-β) in the lung tissue of fibrosis-prone mice after thoracic irradiation / Rube CE, Uthe D, Schmid KW, Richter KD, Wessel J, Schuck A, Willich N, Rube C. // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. - 2000. Vol. 47 (4) / - P 1033-1042. 8. Nian-Hua D. Molecular mechanisms and treatment of radiation-induced lung fibrosis / Nian-Hua Ding, Jian Jian Li, Lun-Quan Sun // Current Drug Targets. - 2013. - Vol. 14 (11). - P.1347-1356. PMID: 23909719. 9. Vasic L. Radiation-induced lung damage: etiopathogenesis, clinical features, imaging findings and treatment / Vasic L, Durdevic P. // Med Pregl. - 2012 / - Vol. 65(7-8):319-25. PMID: 22924253.

АНАЛІЗ МОРФОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПАРЕНХІМИ ЛЕГЕНЬ ПАЦЮКІВ ЗА УМОВ ОДНОРАЗОВОГО ТОТАЛЬНОГО ОПРОМІНЕННЯ ТА КОРЕКЦІЇ КСЕНОГЕНОЮ ЦЕРЕБРОСПІНАЛЬНОЮ РІДИНОЮ

Д.В. Шатов, П.Е. Григор'єв

Резюме. З метою визначення ступеня прояву контрольованих факторів (вплив, тривалість експерименту та їх взаємодія) на морфологічну структуру паренхіми легень щурів лінії Вістар за умов впливу одноразового тотального опромінення проведено двохфакторний дисперсійний аналіз. Фактор впливу діє на всі результируючі ознаки морфометрії легень пацюків. Контрольований фактор тривалості експерименту також має високий ступінь впливу. Взаємодія факторів здійснювала максимальний вплив на відсотковий вміст крововиливів, мінімальний - на відсотковий вміст дистелектазів.

Ключові слова: паренхіма легень, морфометрія, цереброспинальна рідина, опромінення, корекція, двохфакторний дисперсійний аналіз.

ANALYSIS OF MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF PARENCHYMA OF THE RAT'S LUNGS UNDER SINGLE TOTAL IRRADIATION AND CORRECTION BY XENOGENIC CEREBROSPINAL FLUID

D. V. Shatov, P. E. Grigoriev

Abstract. To define the influence of controlled factors (impact, duration of the experiment and their interaction) on morphological structure of the lung's parenchyma of Wistar rats, which were exposed to single total irradiation, the two-factor dispersive analysis was performed. The impact factor influences upon all resultant morphometric characteristics of the rat's lungs. The controlled factor of experiment's duration has also a high influence degree. The interaction of the factors has shown the maximal influence over the percentage of hemorrhagic areas and the minimal influence - on the percentage of distealectasia areas.

Key words: parenchyma of lungs, morphometry, cerebrospinal fluid, irradiation, correction, two-factor dispersive analysis.

State Institution "Crimea State Medical University named after S. I. Georgievskiy" (Simferopol)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.204-207.

Надійшла до редакції 25.08.2014

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© Д.В. Шатов, П.Е. Григор'єв, 2014

УДК: 616.94-002-099.001.89

Н.О. Максимчук,**В.М. Коновчук**Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**МЕТОДИ СТРАТИФІКАЦІЇ СТУПЕНІВ
ТЯЖКОСТІ СТАНУ ПАЦІЄНТІВ ІЗ
СЕПСИСОМ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ
ДАНИХ****Ключові слова:** сепсис, методи
оцінки, прогнозування перебігу.**Резюме.** В статті висвітлені останні погляди на визначення
ступенів тяжкості пацієнтів із сепсисом. Здійснено узагальнення
та синтез наявних даних, проаналізовані їх мотивації та
можливі ситуаційні недоліки.**Вступ**

На сьогодні світова наукова спільнота приділяє велику увагу питанням розвитку тяжкого сепсису, що зумовлено значним поширенням даного стану та високою смертністю (60-40%) пацієнтів даної групи [1]. Особливого значення набуває початкова стратифікація стану пацієнта та подальший моніторинг для вибору лікувально-діагностичних засобів та прогнозування поліорганної патології, що здійснюється за допомогою шкал оцінки [1, 2, 5]. Розуміння особливостей використання систем оцінки важкості пацієнта, їх мотивації та можливих недоліків необхідне для щоденної роботи практичного лікаря.

Метою стало дослідження існуючих способів оцінки тяжкості пацієнта, їх аналіз пропозицій та узагальнення.

Останнім часом для вибору тактики лікування, обсягу анестезіологічного забезпечення й оперативного втручання, прогнозування частоти ймовірних післяопераційних ускладнень, летальності та ефективності лікування використовуються шкали (системи) об'єктивізації оцінки тяжкості стану хворих, які ґрунтуються на оцінці клінічно-фізіологічних і лабораторних параметрів [3, 4]. Потрібно відзначити пріоритети такої стратегії. Остання полягає в тому, що на після отримання суми об'єктивних показників, лікар конвертує їх у бальну оцінку, котра ранжується у числові і стадійні коридори, що дає можливість комплексно оцінювати стан хворого в даний момент, моніторувати його та проводити відповідне лікування.

Спроби проводити ранжування стану пацієнтів мають свій історичний нарис. Основоположником даного напрямку можна вважати S.S. Stevens [15, 28]. Першою з широко відомих є шкала APGAR, розроблена В'єрджинією Апгар та презентована 1952 року на XXVII щорічному конгресі анестезіологів. [22,23]. На даний час шкали оцінки стану пацієнта набули широкого використання практично у всіх галузях медицини, а їх ефек-

тивність перевірена часом.

Шкали оцінки стану пацієнтів, в тому числі із тяжким сепсисом, можна згрупувати [12] наступним чином:

1 група - багаторангові системи оцінки стану пацієнта і прогнозу результату захворювання: APACHE I, II, III, SUPPORT, HIS, TISS, NEMS, POSSUM, SAPS I, II, Sicknes Score, RAPS, MPM I, II;

2 група - шкали оцінки вираженості моно- або поліорганної недостатності (дисфункції): MOFSG, LODS, MODS, OFC, MOFST, SOFA, та також шкали оцінки вираженості недостатності окремих систем;

3 група - системи оцінки тяжкості сепсису та інших інфекційних процесів: SS, SSS, MSOFS, PMFBS, ODIN, PSISU PGNI, Стівенса, Гриньова, шкалу рівня кортизолу, Балтиморську септичну шкалу та ін;

4 група - системи оцінки тяжкості ендогенної інтоксикації: оцінка рівня ендотоксемії по гематологічним індексам (Каль-Каліфа, Островського, Ябучинського, Химича, Кочнева, Пігаревського), біологічним індексам та фізико-хімічними показниками, комплексні системи оцінки рівня інтоксикації (Гостіщева - Синовца, Дьяченко-Желвакова, Шуркаліна, Белокурова-Рибачкова та ін);

5 група - системи оцінки тяжкості стану хворих по окремих клінічних і лабораторних ознаках: NNT, шкали гіпотензії, можливості ранньої смерті, оцінки рівня лактату в крові, рухової активності, оцінки рівня прокальцитоніну індекси PNI, NIM та ін.;

6 група - спеціальні системи оцінки по конкретних нозологічних одиницях. Входять системи оцінки тяжкості перитоніту (Мангеймська система, шкала Гриньова, шкала Баранова, система Мохаммада, морфологічний спосіб Тараненко, методи оцінки стадій перитоніту, оцінка тяжкості за лабораторними маркерами запалення та ін), панкреатиту (Китайська система, прогностична

шкала Красногорова, система Ренсон, оцінка тяжкості за клініко-лабораторними ознаками, даними УЗД, комп'ютерної томографії та інтраопераційними даними та ін), травми (шкали AIS, ISS, AI, TS, PTS-Ганновер, ASCOT, TRISS, SMART, коефіцієнт шокогенності травми, нормалізовані шкали оцінки тяжкості політравми ВПХ, спосіб Прасмицкого), гострого холецистити (система Винокурова), ранового процесу (способи Алексеєнко, Мазурика і т.д.), позагоспітальної пневмонії [8]: Fine, CURB-65 (Confusion, Urea, Respiratory rate, Blood), CRB -65 (Confusion, Respiratory rate, Blood), PORT (Pneumonia Outcomes Research Rate), SMART- COP, SMART-CO.

Об'єктивність даного класифікатора не викликає сумніву, проте деякі позиції можуть мати

відносний характер. У першу чергу, це стосується шостої групи прогностичних систем, оскільки в неї можна віднести шкали з попередніх груп [9].

Звичайно, розглянути всі вище згадані шкали в контексті однієї оглядової статті не можливо. Слід зупинитися на тих шкалах, що мають широке визнання та тривалий досвід використання, останні вирізняються простотою та швидким результатом оцінки стану пацієнта.

Сучасний стан знань етіопатогенезу та клініки сепсису відображений в класифікації, що наведена в таблиці 1 [21,24, 30].

Слід відмітити, що зі зростанням кількості ознак синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) зростає тяжкість процесу і відповідно

Таблиця 1

Клініко-діагностичні критерії та класифікація септичного процесу 1991 АССР/SCCM Consensus Conference

Клінічні форми процесу	Клініко-лабораторні ознаки
Синдром системної запальної відповіді (ССЗВ, SIRS) – системна реакція організму, що виникає внаслідок впливу пошкоджуючого фактору різної природи (інфекція, травма, в тому числі операційна, та ін.)	Характеризується двома або більше з таких ознак: - Температура $> 38^{\circ}\text{C}$ або $< 36^{\circ}\text{C}$ - ЧСС $> 90/\text{мін}$ - ЧД $> 20/\text{мін}$ або гіпервентиляція ($\text{Pa CO}_2 < 32$ мм.рт. ст.) - Лейкоцити крові $> 12 \cdot 10^9 / \text{мл}$ або $< 4 \cdot 10^9 / \text{мл}$, або незрілих форм $> 10\%$
Сепсис – поєднання ССЗВ та інфекції	Наявність гнійного вогнища та 2 і більше ознак ССЗВ
Тяжкий сепсис	Сепсис, що поєднується поліорганною недостатністю
Септичний шок	Сепсис з ознаками гіперперфузії
Додаткові визначення	
Синдром поліорганної дисфункції	Дисфункція по 2 і більше системах органів
Рефрактерний септичний шок	Зберігається артеріальна гіпотонія, незважаючи на адекватну інфузію, застосування інотропної і вазопресорної підтримки

несприятливий прогноз. Даний підхід лежить в основі шкали Sepsis Syndrome [25].

Окремі дослідження продемонстрували, що вираженість ССЗВ і старечий вік пацієнтів є незалежними факторами ризику розвитку тяжкого сепсису при гнійно-запальних захворюваннях м'яких тканин. При цьому похилий та старечий вік характеризується меншим ступенем вираженості ознак ССЗВ, незважаючи на більш частий розвиток поліорганної недостатності (ПОН). У пацієнтів старечого віку існує ризик розвитку ПОН навіть, якщо на протязі захворювання кількість ознак ССЗВ не досягає 2, тобто коли, відповідно загальноприйнятим критеріям, діагноз сепсису і тяжкого сепсису не

може бути поставлений. Дані дослідники звертають увагу на необхідність використання додаткових маркерів септичного процесу, що одночасно вказували б на можливість розвитку синдрому ПОН [27].

Система APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) є системою оцінки стану здоров'я пацієнта, що базується на аналізі об'єктивних показників, віку і преморбідного стану. При цьому всі зміни оцінюються певною кількістю балів (від 0 до 71) із збільшенням числового значення збільшується ймовірність смертельного наслідку (табл. 2).

Ефективність шкали доведена в багатьох рандомізованих багатоцентрових дослідженнях,

Таблиця 2

Залежність септичних ускладнень та летальності від оцінки стану хворого за шкалою APACHE II

Оцінка по шкалі APACHE II, бали	Септичні ускладнення, %	Летальність, %
10	18,2	0
10-19	24,6	15,8
20-29	27,7	21,3
30	37,5	75,0

проте дана шкала не позбавлена ряду недоліків. Так, перелік нозологічних одиниць в таблиці преморбідних станів обмежений - зовсім не відображені ендокринні захворювання. При використанні APACHE II прогноз для кожного окремого пацієнта не володіє достатньою точністю, він показує тільки ймовірність певного наслідку [26].

Варто зазначити, що процесу розвитку тяжкого незворотного септичного шоку із летальним наслідком передують каскад патологічних процесів, ключовим з яких слід вважати розвиток поліор-

ганної дисфункції з наступною трансформацією в ПОН. Тому раннє прогнозування розвитку поліорганних ушкоджень дозволяє не тільки стратифікувати пацієнтів за ступенем ризику летального наслідку, але своєчасно розпочати підтримку уражених систем [13, 19]. Нижче наведені шкали, що найчастіше використовуються для моніторингу поліорганної недостатності, - MODS (Multiple Organ Dysfunction Score) [14] (табл. 3) та SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) [29] (табл. 4).

Таблиця 3

Оцінка стану пацієнта за системою MODS

Система органів	Показник	Бали				
		0	1	2	3	4
Дихальна	Індекс PO_2/FIO_2	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Гемостаз	Тромбоцити,	> 120	81-120	51-80	21-5	≤ 20
Печінка	Білірубін,	≤ 20	21-60	61-120	121-240	> 240
Серцево-судинна	Серцевий індекс ¹	≤ 10,0	10,1-15,0	15,1-20,0	15,1-20,0	15,1-20,0
ЦНС	Шкала коми	15	13-14	10-12	7-9	6
Сечовидільна	Креатинін,	≤ 100	101-200	201-350	351-500	> 500

Примітка: 1) Серцевий індекс = (частота серцевих скорочень на хвилину) x (тиск у правому передсерді серця або ЦВТ в мм рт. ст.): (Середній артеріальний тиск у мм рт. ст.).

Таблиця 4

Оцінка стану пацієнта за системою SOFA

Система органів	Показник	Бали			
		1	2	3	4
Дихальна	Індекс PO_2/FIO_2	<400	<300	<200	<100
Згортальна	Тромбоцити,	<150	<100	<50	<20
Печінка	Білірубін,	20-32	33-101	102-204	>204
Серцево-судинна	Гіпотензія або доза симпатоміметика	САТ < 70 мм рт.ст.	ДА < 5* або НА будь-яка	ДА > 5* або АР (НА) < 0,1*	ДА > 15* або АР (НА) > 0,1*
ЦНС	Шкала коми	13-14	10-12	6-9	<6
Сечовидільна	Креатинін, мкмоль/л або олігурія	110-170	171-299	300-440 або менше 500 мл/добу	440 або менше 200 мл/добу

Примітка: * - доза симпатоміметика в мг/(кг/хв) протягом не менше 1 години, АР – адреналін, ДА – дофамін, НА - норадреналін

Наведені шкали оцінюють діяльність шести ключових систем організму. Відмінності полягають в способі оцінки серцево-судинної системи. В системі MODS бали конвертуються в ступінь ризику (табл. 5). Шкала SOFA більше відповідає прогнозуванню ризику смертельного наслідку, що оцінюється по ступенню ураження кожної окремої системи (табл. 6)

У вище наведених шкалах оцінка функціонування дихальної системи здійснюється за індексом оксигенації крові (співвідношення PaO_2/FiO_2) [10, 11]. Популярність співвідношення PaO_2/FiO_2 ґрунтується, як на пануванні лабораторного газоаналізу при визначенні рівня PaO_2 , так і на існуванні лінійної залежності зміни PaO_2 при зміні FiO_2 [2,6]. Зміни SaO_2 знаходяться в лінійній за-

Таблиця 5

Прогнозована летальність залежно від результатів оцінки стану за системою MODS

Бали	Прогнозована летальність у відділенні реанімації, %	Прогнозована внутрішньо-лікарняна летальність, %
0	0	0
1-4	1-2	7
5-8	3-5	16
9-12	25	50
13-16	50	70
17-20	75	82
21-24	100	100

Таблиця 6

Прогнозована летальність залежно від суми балів по SOFA

Система:	0	1	2	3	4
Дихальна	20%	27%	32%	46%	64%
Серцево-судинна	22%	32%	55%	55%	55%
Згоргальна	35%	35%	35%	64%	64%
ЦНС	26%	35%	46%	56%	70%
Печінка	32%	34%	50%	53%	56%
Нирки	25%	40%	46%	56%	64%

лежності від PaO_2 і відхилення одного показника викликає передбачувані зміни іншого. SaO_2 рівне 90%, відображає "безпечний" рівень гіпоксемії, що відповідає $PaO_2 = 60$ мм.рт.ст. [4]. Оскільки визначення PaO_2 на сьогоднішній день залишається інвазивним і достатньо часозатратним методом (за виключенням транскутанного визначення PaO_2 , який також має певні недоліки), для визначення рівня оксигенації крові пропонується використання SaO_2 у комплексі з SaO_2/FiO_2 . Це пов'язане також з тим, що згідно з останніми літературними даними співвідношення PaO_2/FiO_2 , як і співвідношення SaO_2/FiO_2 не мають лінійної залежності від абсолютних показників PaO_2 та SaO_2 [14].

Тому в шкалах APACHE II, SOFA, MODS можна рекомендувати використовувати SaO_2/FiO_2 , що дозволить використовувати їх при роботі з пульсоксиметрами, широко поширеними в клініках України, не втрачаючи при цьому якості діагностики ПОН при сепсисі.

Спільними недоліками наведених шкал є: не достатня дискримінаційна здатність для окремо

взятого пацієнта при відносно точному прогнозі вірогідності летального наслідку для групи пацієнтів, низька чутливість при достатньо високій специфічності, що дозволяє більш чи менш точно передбачити вірогідність летального наслідку, але не дає можливості достовірно виявити пацієнтів, які вижили, що практично ускладнює для прийняття рішень по тактиці лікування конкретного хворого.

Ключовою ланкою патогенезу при сепсисі є розвиток синдрому ендогенної інтоксикації (CEI), який є постійним супутником ПОН [13, 19]. Науковою спільнотою вже проведена велика кількість досліджень, котрі свідчать за можливість проводити незалежну оцінку тяжкості сепсису за допомогою впровадження маркерів ендогенної інтоксикації.

Слід зазначити, що на сьогодні відсутні шкали, де показники ендотоксикозу використовуються як окремі критерії. Це зумовлює необхідність використати напрацювання та доповнити існуючі на сьогодні системи стратифікації тяжкості пацієнтів за показниками CEI чи зробити спробу

створити нові системи.

Висновок

Всесторонній аналіз літератури свідчить, що серед пропозицій застосування методів оцінки стану тяжкості та моніторингу слід прийняти до уваги шкали APACHE II, SOFA, MODS; доцільно доповнити ці шкали показниками синдрому ендогенної інтоксикації, спробувати створити нові системи оцінки стану пацієнта, що базуються на показниках ендотоксикозу.

Література. 1. Абдоминальный сепсис: современная концепция и вопросы классификации. / В.С. Савельев, В.Р. Гельфанд, В.А. Голороский [и др.] // *Анналы хирургии*. - 1999. - № 6 - С.14-18. 2. Аверьянов А.В. Сепсис: состояние проблемы и перспективы / А.В. Аверьянов, Б.Р. Гельфанд // *Анналы хирургии*. - 2010. - № 5. - С.59. 3. Александрович Ю.С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю.С. Александрович, В.И. Гордеев // 2-е изд., дополн. и испр. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2010. - 248 с. 4. Гельфанд Б.Р. Рекомендации по классификации, диагностике, профилактике и лечению сепсиса / Б.Р. Гельфанд // *Вестник интенсивной терапии*. - 2002. - №2. - С. 30-31. 5. Грувер К.П. Актуальные аспекты сепсиса. / К.П. Грувер, В.Б. Белобродов, Т.Н. Кузьменко // - 2011. - Т. 56, № 3-4. - С. 35-40. 6. Гринёв М.В. Хирургический сепсис / М.В. Гринёв, М.И. Громов, В.Е. Комраков // СПб-М.: изд-во "Экшн". - 2001. - 221 с. 7. Егизарян М.И. Сравнение диагностической информативности современных классификаций сепсиса / М.И. Егизарян, Г.Р. Акоюян, Л.А. Мусеян // *Вестник интенсивной терапии*. - 2011. - № 2. - С. 7-11. 8. К вопросу о возможности оценки и интенсивной терапии синдрома эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе / Ю.А. Чурилов, Л.Е. Шукевич, Е.В. Григорьев, Ю.И. Михайлович // *Вестник интенсивной терапии*. - 2003. - № 3. - С. 45-47. 9. Криворучко І.А. Діагностика та лікування хворих на абдоминальний сепсис / І.А. Криворучко, М.С. Повеліченко, Ю.В. Іванова // *Галицький лікарський вісник*. - 2012. - Т. 19, № 3. Част. 2. - С.73-75. 10. Курсов С.В. Гемодинамічна відповідь на рідинну ресусцитацію у хворих з абдоминальним сепсисом за шкалою APACHE / С.В. Курсов // *Медицина неотложных состояний*. - 2011. - № 3. - С. 76-80. 11. Курсов С.В. Гідродинаміка у хворих з абдоминальним сепсисом при середніх оцінках за шкалою APACHE / С.В. Курсов // *Харківська хірургічна школа*. - 2012. - № 5. - С. 46-50. 12. Лебедев Н.В. Системы оценок тяжести сепсиса и эндогенной интоксикации / Н.В. Лебедев // *Хирургия*. - 2006. - № 5. - С. 53-56. 13. Мальцева Л.А. Абдоминальный сепсис: ключевые вопросы диагностики и интенсивной терапии / Л.А. Мальцева, Н.Ф. Мосенцев, Л.В. Летучая // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можасва*. - 2011. - Т. 12, № 4. - С. 5-10. 14. Миронов П.И. Методология оценки и пути улучшения качества интенсивной терапии / П.И. Миронов // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. - 2010. - Т. 7, № 3. - С.30-37. 15. Объективная оценка тяжести больных и прогноз в хирургии / Ю.М. Гаин, Г.Я. Хулуп, Н.В. Завада, [и др.] // Минск, 2005. - 299 с. 16. Оценка тяжести и прогнозирование исхода острого сепсиса / В.А. Сипливый, С.В. Гринченко, Д.В. Евтушенко [и др.] // *Сучасні медичні технології*. - 2010. - № 1. - С.37-40. 17. Оцінка тяжкості стану та летальності хворих на гострий хірургічний сепсис / В.А. Сипливий, С.В. Грінченко, О.В. Береснев, Д.В. Євтушенко // *Шпитальна хірургія*. - 2005. - № 4. - С. 92-94. 18. Руднов В.А. Сравнительный анализ информационной значимости шкал для оценки тяжести состояния больных с внебольничной пневмонией, госпитализированных в ОРИТ / В.А. Руднов, А.А. Фасенко, А.В. Дрозд // *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* - 2007. - Т.9, №4 - С 330-336. 19. Хирургический сепсис:

современные подходы к оценке тяжести / В.А. Сипливый, С.В. Геращенко, А.В. Береснев, Д.В. Евтушенко // *Український журнал хірургії*. - 2009. - № 1. - с. 121-124. Якубевич Р.Э. Клиническое течение и интенсивная терапия сепсиса у гериатрических больных / Р.Э. Якубевич, В.В. Спас, К.М. Дорохин. // *Клиническая медицина*. - 2003. - Т. 81, № 1 - С. 28-32. 20. Annane D. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin / D. Annane // *Jama*. - 2000. - Т. 283., №. 8. - С. 1038-1045. 21. American college of Chest Physicians Society of Clinical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for use of innovative therapies in sepsis // *Ibid.* - 1992. - Vol. 20, № 6. - P. 864-874. 22. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn / V. Apgar // *Curr Res Anaesth.* - 1953. - Т. 32. - С. 260-267. 23. Apgar V. The Newborn (Apgar) Scoring System: Reflections and Advice / V. Apgar // *Pediatric clinics of North America* - 1966. - P. 645-650. 24. Bone R.C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians / R.C. Bone // *Chest Journal*. - 1992. - Т. 101, №. 6. - С. 1644-1655. 25. Elebute E.A., Stoner H.B. The grading of sepsis // *Porit. J. Surg.* - 1983. - Vol. 70. - P.29-39. 26. Knaus W., Drapper E., Wagner D. et. al. APACHE II: A severity of disease classification system // *Grit. Care Med.* - 1985. - Vol. 13. - P. 818-829. 27. Stevens L.E. Gauging the severity of surgical sepsis // *Arch. Surg.* - 1983. - Vol. 118. - P. 1190-1192. 28. Stevens S.S. On the Theory of Scales of Measurement / S.S. Stevens // *Science, New Series*. - 1946. - Vol. 103, No. 2684. - P. 677-680. 29. Vincent J., Moreno R., Takara J., Willats S. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction failure // *Int. Care Med.* - 1996. - Vol. 22. - P. 707-710. 30. Zeny M.H., Marshall J.C., Fink M.P., Abraham E., Angus D., Cook D., Cohen J., Opal S.M., Vincent J.L., Rasay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS/ International Sepsis Definition Conference // *Grit. Care Med.* - 2003. - Vol. 31, № 4. - P. 1250-1256.

МЕТОДЫ СТРАТИФИКАЦИИ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

Н.А. Максимчук, В.М. Коновчук

Резюме. В статье освещены современные взгляды на определение степени тяжести пациентов с сепсисом. Осуществлено обобщение и синтез имеющихся данных, проанализированы их мотивация и возможные ситуационные недостатки.

Ключевые слова: сепсис, методы оценки, прогнозирование течения.

METHODS OF STRATIFICATION OF SEVERITY LEVEL IN CONDITION OF THE PATIENTS WITH SEPSIS. REVIEW OF PUBLISHED DATA

N.O. Maksymchuk, V.M. Konovchuk

Abstract. In this article, the current views on the establishment of severity level in the patients with sepsis are outlined. The generalization and synthesis of available data, their advantages and existing limitations are analyzed.

Key words: sepsis, methods of evaluation, prognosis of the course of illness.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.208-212.

Надійшла до редакції 1.09.2014

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© Н.О. Максимчук, В.М. Коновчук, 2014

УДК614.1: 312.6 (048.8)+613.71 (048.8)

С.Г. РідковецьНаціональна медична академія
післядипломної освіти імені П.Л.
Шупика**АНАЛІЗ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ ОЦІНКИ
ТА НЕМЕДИКАМЕНТОЗНИХ ЗАСОБІВ
ВІДНОВЛЕННЯ СТАНУ ФІЗИЧНОГО
ЗДОРОВ'Я ПРАКТИЧНО ЗДОРОВОЇ
ЛЮДИНИ****Ключові слова:** рівень здоров'я, функціональні резерви, методи оцінки стану здоров'я, фізичні вправи, донозологічні етапи.**Резюме.** Проведений аналіз джерел літератури засвідчив, що у теперішній час запропонований досить великий арсенал різних методик оцінки рівня здоров'я. На донозологічному етапі у практично здорових людей нерідко виявляються функціональні порушення і зниження адаптаційного потенціалу організму. Різні автори своїх дослідженнях із застосування немедикаментозних засобів як у практично здорових людей, так і у хворих як оцінки ефективності часто використовували суб'єктивні методи оцінки стану здоров'я без урахування рівня здоров'я, стану функціональних резервів, що не дозволяло сформулювати чіткі уявлення про особливості впливу факторів на стан індивідуальних резервів і оцінити ефективність проведених заходів. Діагностика індивідуальних особливостей стану функціональних резервів і рівня здоров'я індивіда, а також і способів їх корекції у практично здорових людей є актуальними завданнями профілактичної медицини, вирішення яких дозволить здійснити індивідуальний підхід у виборі оздоровчої програми і адекватну оцінку її ефективності.**Вступ**

У нашій країні останні роки ХХ століття відмічені становленням і інтенсивним розвитком нового перспективного профілактичного напрямку - санології, суб'єктом якої стає переважно не хвора, а здорова людина. В разі зниження функціональних резервів у здорових людей пріоритетними стають: рання діагностика поточного стану і рівня здоров'я, ефективне оздоровлення і відновлення працездатності людини, первинна профілактика хронічних неінфекційних захворювань [3, 5, 7, 12, 15, 26, 27].

У даний час оцінка стану здоров'я населення заснована на діагностиці захворювань, які вже виникли, оцінки їх наслідків і ролі факторів ризику в розвитку та прогресуванні захворювань [5, 9, 48, 49].

Для створення ефективної системи первинної профілактики важливо забезпечити індивідуальний підхід у роботі з практично здоровими людьми з урахуванням сформованої системи медичного обслуговування населення [5, 6, 35, 40].

Напрямок вивчення стану здоров'я практично здорової людини. Перехід від здоров'я до хвороби пов'язаний із зниженням рівня здоров'я або з дією інтенсивних подразників, що перевищують функціональні можливості організму компенсувати їх [5]. Механізм переходу від здоров'я до хвороби підтверджується результатами масових профі-

лактичних обстежень населення [7, 8]. Саме знання і облік неспецифічних механізмів реактивності і резистентності організму визначає стратегію вживання медичних технологій з метою відновлення понижених функціональних резервів [12, 19, 20, 32].

У сучасній медичній практиці досить широко досліджуються реакції на стрес студентів, а також використання немедикаментозних засобів для корекції наявних порушень [28, 50]. Проте в цих дослідженнях відсутня первинна оцінка рівня здоров'я і, відповідно, визначення потреби у відновних заходах і їх ефективність. В рамках практичної медицини найбільше значення має вирішення питань індивідуальної діагностики функціонального стану людини, його стійкості до стресових дій з метою визначення потреби у відновних програмах, вибору технологій, які корегують, і оцінки їх ефективності.

Діагностичні технології профілактичної медицини. Діагностика змін функціональних резервів здорової людини в рамках клінічної медицини повинна опиратися на індивідуальну оцінку як об'єктивних, так і суб'єктивних показників у поєднанні з оцінкою факторів ризику; отримані результати повинні забезпечувати оперативний та ефективний контроль за динамікою стану людини. Провідна роль при цьому належить об'єктивним характеристикам стану здоров'я за прямими

показниками [5, 39, 46], проте в даний час такий підхід не набув широкого поширення. Це обумовлено, насамперед, тим, що лікар завжди налаштований на хворобу, а медицина має у своєму розпорядженні величезний практичний досвід діагностики хвороб і відповідний арсенал методів і засобів, в той час як вивчення здоров'я досі не вийшло за рамки прикладних наукових досліджень [5, 10, 42].

Вивчення стану індивідуальних адаптаційних можливостей практично здорової людини в даний час знаходить місце лише в прикладних дослідженнях в області фізіології [13, 23], спортивної медицини [16, 21, 33], медицини праці [14, 19, 25, 26], авіакосмічної медицини, військової медицини та ін. [19, 34], де стан функціональних резервів організму визначає кінцевий результат виробничої діяльності. Вивчення стану здоров'я осіб молодого віку в даний час проводиться в учбових закладах, однак критеріями зміцнення здоров'я є або спортивні досягнення, або захворюваність.

Оцінка рівня здоров'я і стану індивідуальних резервів дозволить вирішити основні завдання - визначити потребу в оздоровчих засобах для практично здорових осіб молодого віку та оцінити ефективність застосовуваних оздоровчих технологій.

Мета дослідження

Проаналізувати літературні публікації з вивчення рівня здоров'я і стану індивідуальних резервів організму стосовно практично здорових осіб в рамках загальної медичної практики, що є достатньо новим і актуальним завданням сучасної медицини.

Обговорення результатів дослідження

Сучасні технології об'єктивної оцінки стану здоров'я практично здорової людини. В основі об'єктивної оцінки стану здоров'я лежить оцінка життєздатності, тобто здатності індивіда виконувати свої біологічні та соціальні функції в різних умовах життєдіяльності [5]. Рівень здоров'я можна також визначити як здатність організму протистояти хворобі та стресорним факторам. Отже, чим вище рівень здоров'я, тим нижче ризик розвитку захворювань [5, 7, 40].

На фізіологічному рівні основу здоров'я складають механізми самоорганізації біосистеми. Один з цих механізмів - гомеостаз, тобто здатність організму забезпечувати незмінність свого внутрішнього середовища всупереч зовнішнім змінам. Згідно принципу гомеостазу, здоров'я зберігається, якщо підтримується постійність внутрішнього середовища організму. І навпаки, воно

погіршується, якщо порушення гомеостазу носить стійкий характер [19]. Життєдіяльність (а значить, і здоров'я) людини разом з гомеостазом забезпечується ще однією фундаментальною здатністю організму - адаптацією. В зв'язку з цим слід зауважити, що пристосування до нових умов не минає для організму безслідно, а досягається ціною витрати функціональних ресурсів організму. І якщо "плата за адаптацію" виходить за межі його резервних можливостей, з'являється небезпека виникнення хвороби [4, 8, 36].

Оцінка функціональних резервів організму може бути здійснена на основі зіставлення двох вимірюваних показників - рівня функціонування фізіологічних систем і мірою напруги регуляторних механізмів [7].

На теперішній час запропонований досить великий арсенал різних методик оцінки рівня здоров'я [5, 7, 24]. Широкого поширення набула кількісна оцінка рівня соматичного здоров'я за Г.Л. Апанасенком [5, 24] та оцінка напруження регуляторної системи ("ціна адаптації") з математичним аналізом динамічних рядів кардіоінтервалів за Р.М. Баєвським.

Дані дослідження за кількісною оцінкою рівня здоров'я вже мають місце у фізіології та практичній медицині, однак у більшості випадків вони присвячені дослідженню або виробничих колективів, або широких мас без поділу на здорових і хворих, або хворих з різною патологією [24, 37].

Для кількісної оцінки ступеня напруження регуляторних механізмів, які відображають своєрідну "ціну адаптації", достатньо широко в клінічній медицині застосовують оцінку стану системи управління серцевим ритмом по варіаційній пульсограммі через співвідношення активності симпатичного і парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи [7, 29].

Вивчення статистичних характеристик серцевого ритму, його автокореляційних функцій і спектрів дозволило отримати важливі науково-практичні результати в космічній медицині [7], клініці [7, 22], спортивній медицині [19]. Однак досліджень, що включають аналіз "ціни адаптації" залежно від стану енергетичного потенціалу і у практично здорових людей не проводилося [1, 13, 29, 31, 41, 45].

Суб'єктивні методи оцінки стану здоров'я здорової людини. Багаторівнева функціональна система адаптації формується при взаємодії і взаємовпливі психологічних і фізіологічних пристосовних реакцій. З метою діагностики психоемоційного стану з точки зору стійкості до стресових дій, емоційної стабільності в клінічній практиці, в спортивній медицині знайшов застосування

колірний тест. Оскільки емоційне відношення до кольору може характеризуватися або перевагою його (вибором), або байдужістю, або відмовою від нього (негативною оцінкою), то воно враховується і в психодіагностиці [13, 25, 27, 30].

На сучасному етапі медицини ефективність лікування оцінюється ще і таким показником, як якість життя пацієнта, в якому визначальну роль грає самооцінка здоров'я. Вона дозволяє оцінити ефективність лікування, його вплив на якість життя пацієнта, визначає потреби в медичних послугах населення [9, 34, 35, 39, 44].

Одне з основних завдань інтерв'ювання за скаргами в клінічній медицині полягає в тому, щоб знайти відповідність між скаргами хворого (тобто вербальним описом захворювання хворим) і даними клініки. У ряді досліджень доведено, що самооцінка фізичного і психічного стану відображає реальний стан здоров'я людей [5, 9]. Вважається, що відповіді пацієнтів по самооцінці здоров'я високою мірою корелюють з об'єктивною характеристикою їх здоров'я (насправді характеризується суб'єктивне сприйняття симптомів хвороби). У зв'язку з цим практично всі дослідження по проблемах здоров'я включають самооцінку як "точку відліку" при характеристиці різних аспектів здоров'я [46].

Психологічне тестування достатнє широко використовується в різних сферах суспільної практики. Саме інтелектуальні, емоційні і особові особливості визначають успіх або неуспіх суб'єкта в конкретних життєвих ситуаціях, у тому числі визначають рівень турботи про власне здоров'я, і, відповідно, якість життя. Такий підхід знайшов віддзеркалення в "Школах для хворих" різними захворюваннями, що широко застосовуються на етапі реабілітації хворого. Метою навчання в цих школах є створення у пацієнта адекватного уявлення про характер захворювання, вироблення умінь розпізнати ознаки погіршення, навчання навикам самоконтролю і корекції стану [11, 17, 47].

Однією з популярних методик, використовуваних для дослідження самооцінки функціонального стану людини, являється тест "САН", названий так за першими буквами слів "самопочуття", "активність", "настрій". Дана методика знайшла також широке застосування в клінічній медицині [11, 17, 47].

Таким чином, аналіз індивідуального стану функціональних резервів практично здорових осіб з урахуванням рівнів здоров'я, міри напруги функціональних систем, співвідношення суб'єктивної і об'єктивної оцінок і їх взаємин є важливим напрямом профілактичної медицини, який доз-

воляє своєчасно діагностувати потреби оздоровчих заходів і враховувати індивідуальні особливості практично здорових людей при виборі коригуючих технологій.

Немедикаментозні засоби для відновлення рівня здоров'я і понижених функціональних резервів організму. На донозологічному етапі у практично здорових людей нерідко виявляються ознаки порушених функціональних стосунків і зниження адаптаційного потенціалу організму. Вельми показові можливості корекції функціональних порушень із застосуванням курортних чинників [10, 47].

Для оптимальної клінічної ефективності проведені заходи повинні мати адресну спрямованість і вирішувати конкретні завдання. Дослідження із застосування немедикаментозних засобів як у практично здорових людей, так і у хворих як оцінки ефективності часто використовували суб'єктивні методи оцінки стану здоров'я без урахування рівня здоров'я, стану функціональних резервів, що не дозволяло сформулювати чіткі уявлення про особливості впливу факторів на стан індивідуальних резервів і оцінити ефективність проведених заходів [10].

Вплив фізичних вправ у воді на функціональні резерви організму у практично здорових осіб.

Застосування фізичних вправ у воді є достатньо широко поширеним методом лікування і реабілітації хворих як в стаціонарних, так і в санаторно-курортних умовах. Використання з терапевтичною метою при різних захворюваннях фізичних вправ у водному середовищі засноване перш за все на наступних факторах: гідростатична сила води, підйомна сила води, механічний вплив і хімічна дія водного середовища, особливо при проведенні процедур у басейнах з мінеральною водою, а також позитивний вплив на емоційну сферу (психіку) людини [18, 38, 43].

Роль фізичної активності в розвитку перехресної адаптації.

Адаптаційно-присосовні реакції живої системи у відповідь на дію різних чинників зовнішнього середовища - одна з основних умов збереження гомеостазу, а, отже, і життя.

Давно помічено, що ряд факторів зовнішнього середовища викликає комплекс однотипних зрушень у стані функцій організму. Таким чином, адаптуючись, наприклад, до умов гіпоксії можна придбати підвищену резистентність до дії холоду, фізичного навантаження і так далі. Це явище отримало назву неспецифічної резистентності, або перехресної адаптації.

Подразники зовнішнього середовища, викли-

каючи інтенсивну діяльність систем організму, різними механізмами призводять до одного і того ж зрушення - дефіциту енергетичних утворень (макроергічних фосфатів), збільшення потенціалу фосфорилування і мобілізації гліколізу. Це зрушення є сигналом, що активує генетичний апарат клітин і викликає активацію синтезу нуклеїнових кислот і білків, у тому числі білка мітохондрій. Активація утворення мітохондрій збільшує їх потужність і, таким чином, ресинтез АТФ на одиницю маси клітини. Активація інших клітинних структур збільшує загальну масу клітин, зменшуючи тим самим функціональне навантаження, яке припадає на одиницю маси клітинних утворень. При цьому, як наслідок, знижується використання АТФ на одиницю маси клітини.

Зрештою активація генетичного апарату клітини, викликана дефіцитом енергії, усуває його, і даний механізм саморегуляції стає основою перехресної адаптації, що виражається в збільшенні потужності енергетичного субстрата організму і здатності протистояти декільком різним по суті найважливішим факторам зовнішнього середовища [16, 18, 40, 43].

Використання резервів, сформованих організмом в процесі адаптації до певного фактора для здобуття стійкості до іншого, лежить в основі успішнішого пристосування фізично тренуваних осіб до умов гіпоксії, високої і низької температури довкілля, дії різних хвороботворних агентів, крововтраті, проникаючій радіації і так далі (цит. по [5]) [1, 2, 16, 37].

Систематичне фізичне тренування приводить до зростання енергетичної потужності апарату мітохондрій, що і зумовлює підвищення стійкості "нерівноваги", в якому перебуває організм в довіллі.

Фізичні вправи і фізіологічні резерви організму.

Під фізіологічними резервами розуміється вироблена в процесі еволюції здатність органу або системи і організму в цілому у багато разів підсилувати інтенсивність своєї діяльності порівняно із станом відносного спокою (М.П.Бресткін, цит. по [5]) [1, 2, 16, 37].

Очевидно, що фізіологічні резерви індивіда, який систематично займається фізкультурою і спортом, незмірно вище. Це дає йому можливість досить легко компенсувати раптовий вплив багатьох факторів зовнішнього середовища, що носять суб- або екстремальний характер, без шкоди для свого здоров'я. Систематичні заняття фізичною культурою і спортом дозволяють зберегти фізіологічні резерви до дуже похилого віку, що забезпечує високий рівень здоров'я і

працездатності.

Хороші можливості компенсувати несприятливу дію факторів зовнішнього і внутрішнього середовища у фізично тренуваних осіб пояснюються не лише максимальною здатністю посилювати ту або іншу функцію. Важливе значення в цьому відношенні має і здійснення так званого "принципу економізації" функцій, який виявляється у тренуваних як у спокої, так і при дозованих діях факторів. Це приводить не лише до значної різниці в загальній сумі роботи, виконаної серцевим м'язом для підтримки життєдіяльності, але і суттєвим перевагам тренуваних осіб в стані деяких "забезпечуючи" функцій [2, 5, 10, 16, 37].

Поняття про резерви організму досить широке і включає фізіологічні і психофізіологічні можливості людини, які забезпечують мобілізацію резервних сил організму і стійкий стан в умовах найрізноманітніших несприятливих дій. Хоча резерви організму - показник індивідуальний, систематичне фізичне тренування здатне суттєво їх підвищити.

Фізичні вправи і система імунітету.

Рівень рухової активності має великий вплив на активність і функціональну здатність системи специфічного і неспецифічного захисту.

Систематичні заняття фізичними вправами стимулюють деякі гуморальні і клітинні фактори імунного захисту, покращують показники, що характеризують стан Т- і В- систем лімфоцитів. Є дані і про підвищення продукції антитіл до різних антигенів в умовах оптимальної рухової активності [2, 5, 16, 37].

Крім того, м'язова діяльність, удосконалюючи саногенетичні механізми, сприяє зменшенню інтенсивності автоімунних реакцій, а також алергічних реакцій до чужорідних антигенів. Такі зрушення в стані імунологічної реактивності при оптимальних фізичних навантаженнях обумовлюють стійкість до цілого ряду захворювань. Навіть у літніх людей 60-80 років, що тривало займалися спортом, загальна й інфекційна захворюваність істотно нижче порівняно з їх однолітками, що не займалися спеціально оптимізацією своєї рухової активності (А.Ф. Марков, цит. по [5]) [1, 2, 16, 37].

Перенапруження системи імунітету обумовлене вираженим аутолізом (апоптозом) структур організму, що виникає при невідповідності потужності діючого фактору (фізичного навантаження), і функціональних можливостей субстрата, на який падає основне навантаження. Утворюється потужний комплекс проти органних аутоантитіл, направлений на елімінацію продуктів аутолізу власних тканин організму. Другий механізм

ослаблення захисних функцій організму при неадекватних фізичних навантаженнях - використання легке доступних білків крові, у тому числі імуноглобулінів, у цілях енергоутворення. В цьому випадку можливо навіть розвиток анімунглобулінемії (Р.С. Суздальницький і В.А. Левандо, цит. по [5]) [1, 2, 16, 37].

Фізичні вправи як засіб загартовування.

Загартовування є системою тренування вироблених у процесі еволюції механізмів пристосування до добових, сезонних, періодичних або раптових змін температури, освітленості, магнітних і електричних полів Землі з тим, щоб вони не викликали у людини різких відхилень у фізіологічних процесах, внаслідок яких можливий розвиток захворювання.

Заняття фізичними вправами, як правило, супроводжуються супутньою дією природних факторів природи - повітря, води і сонця, що є головними факторами загартовування. Проте, це не єдиний механізм підвищення стійкості до перепадів температур при заняттях фізкультурою і спортом. Спеціальними дослідженнями встановлено, що переважний розвиток тих або інших фізичних якостей веде до зміни реактивності системи терморегуляції. Якщо розвиток швидко-силових якостей не виявляється ефектом загартовування, то вдосконалення загальної витривалості - пряма дорога до підвищення стійкості організму при різких перепадах температури, вологості і інших критеріїв погодних умов. Вже в молодшому шкільному віці формується прямий взаємозв'язок між рівнем розвитку аеробних можливостей, який лежить в основі фізичної якості загальної витривалості і резистентності організму до різких перепадів температур (А. К. Подшибякін, цит. по [5]) [1, 16, 37].

Систематичні заняття фізичними вправами призводять до розвитку перехресної адаптації за рахунок збільшення потужності енергетичного апарату мітохондрій, збільшенню фізіологічних резервів організму і підвищенню реактивності системи імунітету, а також стійкості до перепадів температури довкілля. Все це разом узятє характеризує підвищення рівня здоров'я індивіда.

Вплив інтервального гіпоксичного тренування (далі ІГТ) на функціональні резерви організму у практично здорових осіб.

У нашій країні накопичений великий клінічний досвід та експериментальний матеріал, що свідчить про можливість значного підвищення стійкості організму до різних патогенних факторів середовища в результаті його попереднього тренування до гіпоксії [16, 31, 37].

Виявлена залежність ефективності гіпокситерапії від вихідного типу реактивності: найбільші зрушення після курсу відмічені в осіб з гіпертонічним типом реактивності. При аналізі результатів масового застосування методу переривистої нормо баричної гіпокситерапії ("гірського повітря" [31]) на промислових підприємствах України і Росії відмічено значне зниження (у 2-4 рази) захворюваності і днів непрацездатності. Таким чином, доведена ефективність застосування методу з профілактичною метою [49]. Досить широко застосовується даний метод і з лікувальною метою [3, 36].

Враховуючи особливості діагностичних технологій для застосування в рамках первинної профілактики, достатньо актуальним завданням є вивчення можливості застосування ІГТ з метою підвищення рівня здоров'я практично здорових осіб, використовуючи доступні методи експрес-оцінки рівня здоров'я.

Висновок

Таким чином, діагностика індивідуальних особливостей стану функціональних резервів і рівня здоров'я індивіда, а також і використання засобів їх корекції у практично здорових людей є актуальними завданнями профілактичної медицини, вирішення яких дозволить здійснити індивідуальний підхід у виборі оздоровчої програми і адекватну оцінку її ефективності.

Література. 1. Віровський Л.П. Фізична активність студентів вищих навчальних закладів як засіб подолання екзаменаційних стресів / Л.П. Віровський // Фізичне виховання і спортивне вдосконалення студентів: сучасні інноваційні технології: [наук. монографія за матер. Міжнар. наук. симпоз.: Одеса, 23-25 вер. 2009 р.] / за заг. ред. Р. Т. Раєвського. - О.: Наука і техніка, 2008. - С. 105-109. 2. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб / О.М. Радченко, П.Г. Костюк // Медична гідрологія та реабілітація. - 2007. - Т. 5, № 4. - С. 49-50. 3. Агаджанян Н.А. Нормальная физиология / Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов - М.: 2009. - 520 с. 4. Амосов Н. М. Энциклопедия Амосова: Раздумья о здоровье / Н.М. Амосов. - М.: АСТ: Сталкер - 2005. - 287 с. 5. Апанасенко Г.Л. Основы управления здоровьем / Г.Л. Апанасенко, Л.А. Попова, А.В. Маглеванный. - Saarbrücken, Lambert Academic Publishing, 2012. - 405 с. 6. Ашмарин И.И. Внешние условия и внутренние факторы реализации человеческого потенциала / И.И. Ашмарин, Г.Б. Степанова // Наука. Общество. Человек. - М.: Наука, 2004. - С. 340-359. 7. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма: история и философия, теория и практика / Р.М. Баевский // Клиническая информатика и телемедицина. - 2004. - № 1. - С. 54-56. 8. Баевский Р.М. Введение в донологическую диагностику / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. - Слово, 2008 - 174 с. 9. Березовский В.А. Адаптация к гипоксии [Электронный ресурс] / В.А. Березовский // Новости медицины и фармации. - 2012. - № 12 (422). - Режим доступа - <http://www.mif-ua.com/archive/article/31152>. 10. Бобровницкий И.П. Восстановительная медицина: научные основы и пути интеграции первичной и вторичной профилактики // И.П. Бобровницкий, А.Н. Разумов // Вест. восстановительной медицины. - 2004. - № 2. - С.4-7. 11. Боголюбов В.М. Медицинская реабилитация: в 3 т.: практическое руководство / под ред. В.М. Боголюбова, 2-е изд., доп. - М.: Б.И., 2007. - Т.1-677 с. 12. Бойцов С.А. Профилактика хронических неинфек-

- ционных заболеваний: практические рекомендации / С.А. Бойцов. - М., 2013 - 40 с. 13. Вайнер Э.Н. Валеология: учебник для вузов / Э.Н. Вайнер. - М.: Флинта, 2011. - 510 с. 14. Варонецкас Г. Изменение нелинейных характеристик вариабельности сердечного ритма под влиянием физической нагрузки на функцию сердечно-сосудистой системы здоровых и больных ишемической болезнью сердца / Г.Варонецкас, Д.Жемайтис, А.Эйдукайтис // Физиология человека. - 2006. - № 3. - С. 5-12. 15. Галузо Н.А. Целостный подход к здоровью человека как актуальная исследовательская проблема [Электронный ресурс] / Н.А. Галузо // Медицина и образование в Сибири. - 2007. - № 3. - Режим доступа - <http://www.ngmu.ru/cozo/mos/index.php>. 16. Граевская Н.Д. Спортивная медицина: курс лекций и практические занятия: учебное пособие. / Н.Д. Граевская, Т.И. Долматова. - М.: Советский спорт, 2004. - 304 с. 17. Древаль А. Как поставить точный диагноз / А. Древаль. - М.: Эксмо, 2011. - 464 с. 18. Епифанов В.А. Лечебная физическая культура: учебное пособие / В.А. Епифанов. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 568 с. 19. Еремин А.Л. Ноогенез и теория интеллекта / А.Л. Еремин. - Краснодар: "Советская Кубань", 2005. - 356 с. 20. Зараковский Г.М. Психологические и физиологические проявления процесса адаптации населения России к новым социально-экономическим условиям / Г.М. Зараковский, В.И. Медведев, Е.К.Казакова // Физиол. человека. - 2007. - № 1. - С.5-14. 21. Зефирова Е.В. Оздоровительная аэробика: содержание и методика: учебно-методическое пособие / Е.В. Зефирова, В.В. Платонова. - СПб: СПбГУ ИТМО, 2006. - 25с. 22. Измеров Н.Ф. Этические проблемы биомедицинских исследований в медицине труда / Н.Ф. Измеров // Медицина труда и промышленная экология. - 2004. - № 4. - С.1-7. 23. Илюхина В.А. Преемственность и перспективы развития исследований в области системно-интегративной психофизиологии функциональных состояний и познавательной деятельности / В.А. Илюхина // Физиол. человека. - 2011. - № 4. - С.105-123. 24. Кирьянов Б.Ф. Математические модели в здравоохранении: учебное пособие / Б.Ф. Кирьянов, М.С.Токмачёв. - НовГУ им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород, 2009. - 279с. 25. Кирюшин В.А. Кардиоинтервалометрия как метод доказательной медицины в гигиенической науке / В.А. Кирюшин, М.М. Лапкин, О.В. Гребцов, С.В. Шнейдер // Медико-экологические проблемы работающих. - 2005. - № 3. - С.75-77. 26. Кишкун А.А. Биологический возраст и старение: возможности определения и пути коррекции: рук. для врачей / А.А. Кишкун. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 973 с. 27. Леонова А. Структурно-интегративный подход к анализу функциональных состояний человека / А. Леонова // Вест. Московского университета. Серия 14. Психология. - 2007. - № 1. - С. 87-103. 28. Литвинова Н.А. Роль индивидуальных психофизиологических особенностей студентов в адаптации к умственной и физической деятельности: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук / Н.А. Литвинова. - Томск, 2008. - 38 с. 29. Майоров О.Ю. Локальный анализ вариабельности сердечного ритма методами нелинейного анализа / О.Ю. Майоров, В.Н. Фенченко // Кибернетика и вычисл. техника. - 2011. - № 166. - С. 108-115. 30. Марищук В.Л. Психодиагностика в спорте: учебное пособие для вузов / В.Л. Марищук, Ю.М. Блудов, Л.К. Серова. - М.: Просвещение, 2005. - 349 с. 31. Муртазина Е.П. Экспресс-метод системного анализа психофизиологических особенностей целенаправленной деятельности человека / Е.П. Муртазина, Б.В. Журавлев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2013. - № 11. - С.650-653. 32. Муханкин А.И. Причиной старения живых организмов / А.И. Муханкин, О.Б. Жуков // Андрология и генитальная хирургия. - 2012. - № 2. - С. 56-67. 33. Николаичева А.С. Самоконтроль в процессе физического воспитания студентов специального учебного отделения / А.С. Николаичева, Н.Н. Сончик, П.В. Якубеня // Сборник научных статей. Современные проблемы и перспективы развития адаптивной физической культуры. - Гродно, 2012 - С. 95-98. 34. Пономаренко В.А. Культурологическая этика здоровья нации в третьем тысячелетии / В.А. Пономаренко // Новые медицинские технологии. - 2008. - № 4. - С.14-18. 35. Пономаренко Г.Н. Физиотерапия: национальное руководство / Г.Н. Пономаренко. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 854 с. 36. Разумов В.В. Еще раз о философии медицины / В.В. Разумов // Фундаментальные исследования. - 2011. - №11 - С. 433-439. 37. Ромашин О.В. Становление физической культуры как базового средства восстановительного лечения, медицинской реабилитации и целенаправленного оздоровления человека / О.В. Ромашин, К.В. Лядов, Т.В. Шаповаленко и др. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. - 2013 - №1 - С.39-43. 38. Рыков С.В. Немедикаментозные методы в лечении больных ишемической болезнью сердца: справочник врача общей практики / С.В. Рыков, О.Д. Лебедева, Н.В.Львова, Ю.Ю.Тупицына- 2014. - № 4. - С. 9-15. 39. Самойлов В.О. Функциональное состояние человека: методология и принципы оценки / В.О. Самойлов // Вестн. восстановительной медицины. - 2008. - № 3. - С.30-32. 40. Сидоренко Г.И. Оценка объективных критериев фаз стрессовой реакции при разных уровнях адаптации / Г.И. Сидоренко, С.М. Комиссарова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2008. - № 1. - С.92-97. 41. Снежицкий В.А. Методологические аспекты анализа вариабельности сердечного ритма в клинической практике / В.А. Снежицкий // Медицинские новости. - 2004. - №9. - С. 37-43. 42. Соколов А.В. Основы функциональной диагностики: учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей / А.В. Соколов. - Рязань, 2006. - 320 с. 43. Солодянкина М.Е. Гидрокинезотерапия в программе медицинской реабилитации больных артериальной гипертензией в сочетании с ранними формами хронической церебро-васкулярной патологии / М.Е. Солодянкина, В.С. Строева. - Челябинск, 2005 - 68 с. 44. Творогова Н.Д. Психология: учебное пособие / Н.Д. Творогова - М.: МИА, 2011. - 576 с. 45. Шабанов Г.А. Разработка системы мониторинга индивидуального здоровья для практически здоровых людей / Г.А. Шабанов, А.А. Рыбченко, А.Л. Максимов // Вестн. ДВО РАН. - 2004. - №3. - С. 139-154. 46. Шевченко Ю.Л. Клинические рекомендации для практикующих врачей, основанные на доказательной медицине / Ю.Л. Шевченко, И.Н. Денисова, В.И. Кулакова, Р.М. Хаитова. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-медиа, 2003. - 1248 с. 47. Штегман О.А. Гендерные особенности частоты выявления хронической сердечной недостаточности и факторов риска ее возникновения среди амбулаторных пациентов / О.А. Штегман, М.М. Петрова, П.В. Вырва // Проблемы женского здоровья. - 2013. - №4. - С. 5-10. 48. Щепин О.П. Методические рекомендации по изучению здоровья населения: / О.П. Щепин, В.А. Медик, В.И. Стародубов В.И. и др. - М., 2005. - 70 с. 49. Щепин О.П. Проблемы здоровья населения и формирование программ здравоохранения / О.П. Щепин, В.К. Овчаров, Т.М. Максимова, Е.П. Какорина // Военно-медицинский ж. - 2004. - № 11. - С.10-14. 50. Щербатых Ю.В. Психология стресса и его коррекция: учебное пособие / Ю.В. Щербатых. - СПб.: Питер, 2006. - 256 с.

АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ И НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ СРЕДСТВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.Г. Редковец

Резюме. Проведенный анализ литературы показал, что в настоящее время предложен достаточно большой арсенал различных методик оценки уровня здоровья. На донозологическом этапе у практически здоровых людей нередко наблюдаются функциональные нарушения и снижение адаптационного потенциала организма. Другие авторы в своих исследованиях по применению немедикаментозных средств как у практически здоровых людей так и у больных в качестве оценки эффективности часто использовали субъективные методы оценки состояния здоровья без учета уровня здоровья и состояния функциональных резервов, что не позволяло сформировать четкое представление об особенностях влияния факторов внешней среды на состояние индивидуальных резервов и оценить эффективность проводимых мероприятий. Таким образом, диагностика

индивидуальных особенностей состояния функциональных резервов и уровня здоровья индивида, а также и способов их коррекции у практически здоровых людей являются актуальными задачами профилактической медицины, решение которых позволит осуществить индивидуальный подход в выборе оздоровительной программы и адекватную оценку ее эффективности.

Ключевые слова: уровень здоровья, функциональные резервы, методы оценки состояния здоровья, физические упражнения, донологические этапы.

ANALYSIS OF MODERN METHODS OF ASSESSMENT AND NON-DRUG RECOVERY OF PHYSICAL HEALTH OF APPARENTLY HEALTHY PEOPLE (LITERATURE REVIEW)

S.H. Ridkovets

Abstract. At present, there are many different methodologies for assessing the level of health. In apparently healthy people are often observed functional impairment and reduced adaptive capacity of the organism on prenosological stage are after observed. Other authors in their research on the application

of non-drug methods both in ill persons and apparently healthy people evaluating the quality effectiveness, frequently used subjective methods of health assessment, excluding the level of health and functional status of the reserves, which did not allow to have a clear conception about the features of the influence of environmental factors on individual state reserves and evaluate the effectiveness of interventions. Thus, the diagnosis of the state of the individual characteristics of functional reserves and methods of their correction in practically healthy people are important tasks of preventive medicine, the solution of which will allow to realize an approach personalized wellness programs and adequate evaluation of its effectiveness.

Key words: level of health, functional reserves, methods of health status assessment, physical exercises, prenosological stages.

**National Medical Academy of Postgraduate Education
named after P.L. Shupyk**

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.213-219.

Надійшла до редакції 01.09.2014

Рецензент – проф. О.С. Полянська

© С.Г.Рідковець, 2014

УДК 615.324:579.61

Д.В. Ротар

ПРОБІОТИКИ: ДВІ СТОРОНИ ОДНІЄЇ МЕДАЛІ

Ключові слова: пробіотики, переваги та недоліки пробіотичних препаратів, антибіотико-резистентність.

Резюме. В огляді висвітлені основні переваги та недоліки використання пробіотиків. Основна увага акцентована на негативних наслідках використання пробіотиків, у тому числі на формуванні антибіотикорезистентності у пробіотичних штамів. Вказано на необхідність моніторингу на державному рівні формування стійкості пробіотичних штамів до антибіотиків.

Все більше людей шукають природні і немедикаментозні способи підтримки свого здоров'я. Виробники відповіли їм пропозицією пробіотиків у будь-якому вигляді: від йогурту і шоколадних батончиків до порошків і таблеток [1, 2]. Продукти, що містять пробіотики, в останні роки буквально заповнили магазини. У даний час доступна величезна кількість продуктів із пробіотиками і вони здатні спокусити як покупця, який хоче займатися самолікуванням, так і лікаря, якому із неймовірної кількості препаратів треба вибрати саме той пробіотичний штам, який потрібний конкретному пацієнту [3]. У деяких аспектах промисловість розвивалася швидше, ніж наукові дослідження, тому вчені і лікарі зараз виступають за додаткові дослідження, щоб визначити, які пробіотики корисні, а які можуть бути порожньою тратою грошей, або навіть загрозою здоров'ю [4, 5].

Пробіотики - це корисні для вашого здоров'я мікроорганізми, що підтверджено багатьма науковими дослідженнями [6]. Найчастіше це бактерії, але це можуть бути й інші мікроорганізми, наприклад, такі, як дріжджі. У деяких випадках вони схожі на "хороші" бактерії, що населяють організм людини, або є тими ж самими бактеріями, що мешкають у людей, найчастіше в кишечнику [7]. Отже, пробіотики - живі мікроорганізми, які, потрапляючи в кишечник, покликані компенсувати дефіцит власної корисної мікрофлори. У ролі таких поселенців частіше всього виступають різні штами біфідобактерій (*Bifidobacterium*) і лактобактерій (*Lactobacillus*), бактерії роду *Lactococcus* spp. (у тому числі штами термофільного стрептокока *Streptococcus thermophilus*). Дріжджі *Saccharomyces* теж використовують, але рідше. Найважливіше в антимікробній активності пробіотиків - вибірковість, адже у випадку порушеного біоценозу, автохтонним облігатним бактеріям нічого не загрожує, і біотоп може самостійно відновитися [8, 9].

На практиці більшість лікарів досі не знає, як використовувати пробіотики. Адже для цього

потрібно розуміти, з яким штамом збудника потрібно боротися в кожному конкретному випадку, і, відповідно, вибирати пробіотик враховуючи конкурентну взаємодію [10, 11]. До того ж фармацевтичні компанії лобіюють розробку все новіших антибіотиків, і навіть на медичних конференціях можна почути спростовані більше ста років тому аргументи, що мікрофлора людині не потрібна [12].

Незважаючи на перемоги, у лікарів і мікробіологів залишається безліч питань пов'язаних із використанням пробіотиків [13]. Як вибрати потрібний тип бактерій-пробіотиків у кожному конкретному випадку? Чи вони повинні заміщати собою патоген, чи транзиторно позбавлятися від нього? Які потрібно використовувати живі або "напівживі" пробіотики? Останнім часом проводиться безліч конференцій з цих питань, розроблено загальні критерії оцінки клінічної ефективності пробіотиків порівняно зі стандартною терапією, розшифровані геноми більше 20 штамів, постійно відкриваються нові види пробіотиків [14].

Деякі дослідження виявили, що пробіотичні штами можуть радикально впливати на роботу генів інших бактерій і навіть клітин епітелію кишечника, контролюючи метаболізм і реакції імунної відповіді [15]. Отримують генно-інженерні, штучні пробіотики, які можуть виробляти специфічні антимікробні пептиди. І розробляються навіть мікрокапсули, які можуть аналізувати склад мікрофлори по ходу травного каналу, здійснювати відеозапис і при необхідності локально виділяти пробіотики. Більш того, була висловлена ідея про створення індивідуальних банків мікрофлори, щоб при різних захворюваннях або після вживання антибіотиків було зрозуміло, який склад бактерій для кожної людини ідеальний, і як його можна відновити [16].

Напевно, вже всі знають, що в кишечнику живуть не тільки "хороші" - автохтонні облігатні, а й "погані" - алохтонні мікроорганізми [17]. Вони, як сили "добра і зла" - врівноважують один одного

[18]. Одні спричиняють патогенну дію, інші її нейтралізують. А ще виробляють спеціальні фактори, що не дають шкідливим бактеріям розмножуватися [19, 20]. Коли такий баланс дотримується, з мікрофлорою все в порядку. Але коли людина починає приймати антибіотики або препарати, що мають вторинну антимікробну дію, сідає на жорстку дієту, відчуває стрес або зловживає протипоказаними їй продуктами, то частина автохтонних облигатних бактерій гине. У результаті розвивається дисбактеріоз (дисбіоз), який славиться різноманітними симптомами - від болю в животі та діареї до депресії [21, 22].

А тепер уявімо, що пацієнт починає самотійно чи за призначенням лікаря регулярно пити пробіотичні мікроорганізми, які входять до складу різноманітних продуктів харчування та фармацевтичних препаратів [23]. Тоді, якщо вірити рекламі, пробіотики, минаючи шлунок, успішно досягатимуть кишечника і закріплюватимуться на його поверхні. Обживаючись на новому місці, бактерії беруть участь у синтезі (виробленні) ферментів і вітамінів, а також виділятимуть антимікробні речовини - бактеріоцини, стимулюючи розмноження автохтонної облигатної мікрофлори, та стримуючи колонізацію алохтонними мікроорганізмами [24].

Тому варто розглянути всі "за" і "проти" використання пробіотичних препаратів. І так позитивною стороною їх є те, що вони доступні, їх можна знайти не тільки в спеціальних препаратах і молочних продуктах з назвами "біо ..." і "біфі ...", а й у звичайній квашеній капусті, кисляку або йогурті, їм притаманна натуральна "живність", користь і безпека. Якщо правильно підібрати відповідний препарат та дозування, пити його регулярно і за індивідуальною схемою, то можна досягти хороших результатів приживання та виживання пробіотичного штаму, що дасть кращі результати [25]. Покращати заселення пробіотичною чи відновлення автохтонної облигатної мікрофлори можна за допомогою пребіотиків. Найчастіше з цією метою використовують вуглеводи - лактулозу, рафінозу, олігосахариди і розчинні харчові волокна (пектин, інулін, гуміарабік, полідекстрозу), а також застосовують ферменти, рослинні екстракти, багатоатомні спирти, деякі види кислот і антиоксиданти (вітаміни А, В, С) [26].

Використання пробіотичних штамів несе за собою, окрім позитивних, ряд негативних наслідків. По-перше, виділити штам "ідеального", тобто того, що підходить усім пацієнтам, пробіотика поки нікому не вдалося. Так як, формування автохтонної облигатної мікрофлори люд-

ського організму процес особливий та індивідуальний, що залежить від багатьох зовнішніх факторів та конституційного стану макроорганізму [27].

По-друге, пробіотичні мікроорганізми можуть просто не дістатися до пункту призначення (на шляху до кишечника вони гинуть у кислому середовищі шлунка - під дією шлункового соку, а далі, у дванадцятипалій кишці, під впливом жовчних кислот, а ще дорогою їх можуть знищити антибіотики та інші препарати. Навіть якщо допустити, що пробіотики досягнуть кишечника, не факт, що вони там приживуться. Автохтонні облигатні та алохтонні факультативні мікроорганізми можуть виявляти колонізаційну резистентність стосовно пробіотика. За рахунок цього виживання та приживання пробіотичних штамів дуже часто є низькими. При дисбактеріозі відновити біоценоз можливо лише довготривалим вживанням пробіотика і за правильною схемою, що вимагає істотних витрат і старанності. Тому вибір лікарем штамів пробіотиків має обов'язково проводитися після ретельного вивчення якісних показників біоценозу, що корегується [28].

По-третє, важко підібрати дозування пробіотичних препаратів (мікробне навантаження в різних засобах може суттєво коливатись від 105 до 109 на дозу) [1]. Всі ми різні, тому кожному потрібна своя індивідуальна кількість мікроорганізмів як профілактичної чи лікувальної дози. Тому дуже легко можна передозувати або недобрати необхідну кількість пробіотика. Що в обох випадках призведе до незапланованих наслідків [29]. До речі, у деяких продуктах пробіотики легко гинуть: при їх температурній обробці, додаванні консервантів, стабілізаторів, а також при високій концентрації молочної, оцтової та інших кислот у йогуртах або кефірі. Тому призначення пробіотиків повинно проводитися із врахуванням кількісних показників представників біоценозу [30].

Варто також звернути увагу на те, що пробіотичні штами чутливі до більшості антибіотиків (за винятком тих, до яких у них є природня видова резистентність, а також вони можуть мати природну полірезистентність або придбати її штучним шляхом). Призначення пробіотиків проводиться частіше всього для відновлення мікрофлори певних біотопів після антибіотикотерапії [21, 22]. Одночасне використання антибіотиків та пробіотиків несе за собою загрозу формування резистентності пробіотичних штамів та в майбутньому передачу цих властивостей іншим представникам мікрофлори людини (перенесення генів резистентності від

пробиотика до автохтонних облигатних та алохтонних факультативних мікроорганізмів), адже багато з них є умовно-патогенними, але набувши ознак резистентності нестимуть потенційну небезпеку стійкості до антибіотиків всього біоценозу при можливих наступних захворюваннях [31].

Також слід врахувати, що широке використання в харчовій галузі (йогурти, кефіри і т.д.) консервантів, стабілізаторів та антибіотиків (як сполук, які забезпечують тривале зберігання та непсування продукту), у свою чергу, несе за собою, як наслідок, формування резистентних пробіотичних штамів [1, 30, 31].

Звичайно, якщо б ця проблема залишалася на рівні певного одного чи декількох пробіотиків, то напевно нічого надзвичайного не відбувалося б, але здатність мікроорганізмів обмінюватися генетичним матеріалом та виходити за межі звичних середовищ існування викликає занепокоєння. Адже, "той, хто йде слідом" за антибіотиком - зобов'язаний допомагати відновлювати біоценоз, а не повинен нести загрозу формування полірезистентності.

Тому на державному рівні необхідний моніторинг формування стійкості до антибіотиків пробіотичними штамми, які призначаються в лікувальних установах та використовуються в харчовій промисловості, оскільки може настати момент, коли відновлення облигатної мікрофлори будь-якого біотопу з допомогою пробіотиків буде недоречним та, навіть, небезпечним.

Література. 1. Хижняк О. С. Биотехнологические аспекты создания препаратов на основе пробиотиков / О. С. Хижняк, Ю. М. Краснопольский // Вестник НТУ "ХПИ". Серия "Новые решения в современных технологиях". - Харьков: НТУ "ХПИ". - 2012. - № 44(950). С. 72-78. 2. Kligler B. Aliment Pharmacol Ther Probiotics / B. Kligler, Cohrsen A. // Am. Fam. Physician. - 2008. - Vol.78. - P.1073-1078. 3. Rambaud J. C. Gut microflora. Digestive physiology and pathologie / J. C. Rambaud, J. P. Buts, G. Corthier, Flourie V. - Paris: John Libbey Eurotext; 2006. - P. 245. 4. Бондаренко В. М. Молекулярно-клеточные механизмы терапевтического действия пробиотических препаратов / В. М. Бондаренко // Фарматека. - 2010. - 2 (196). - P. 26-32. 5. Floch M. H. Recommendations for Probiotic Use / M. H. Floch, W. A. Walker, S. Guandalin et al. // Clin Gastroenterol. - 2008. - Vol.42 (supp. 2). - P. 104-108. 6. Дехтяренко Н. В. Критерії відбору пробіотичних штамів мікроорганізмів / Н. В. Дехтяренко, Л. М. Шинкаренко, О. М. Дуган // Наукові записки. Біологія та екологія. - 2007. - Т 67. - С. 30-36. 7. Охотникова Е. Н. Микробиоценоз кишечника: Основные понятия, нарушения и их коррекция / Е. Н. Охотникова // Фак. педіатрія. - 2010. - №7. С. - 28 - 36. 8. Sheu B.S. Pretreatment with Lactobacillus- and Bifidobacterium-containing yogurt can improve the efficacy of quadruple therapy in eradicating residual Helicobacter pylori infection after failed triple therapy / B. S. Sheu, H. C. Cheng, A.W. Kao [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. - 2006. - Vol.83 (4). - P. 864-69. 9. Lam E.K. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG enhances gastric ulcer healing in rats / E.K. Lam, L. Yu, H. P. Wong [et al.] // Eur. J. Pharmacol. - 2007. - 22. - 565 (1-3). - P. 171-179. 10. Zwolińska-Wcisła M. Are probiotics effective in the treatment of fungal colonization of the gastrointestinal tract? Experimental and clinical studies / M. Zwolińska-Wcisła, T.

Brzozowski, T. Mach [et al.] // J. Physiol. Pharmacol. -2006. - Vol.57. - Suppl. 9. - P. 35-49. 11. Несчислаев В.А., Пшеничнов Р.А., Арчакова Е.Г. и др. Способ определения антагонистической активности пробиотиков. Патент на изобретение № 2187801 от 20.08.2002 г. Заявка № 2000118391. Приоритет № 2000118391/14 от 10.07.00 г. - Бюл. № 23. 12. Geuking M. B. Intestinal bacterial colonization induces mutualistic regulatory T-cell responses / M. B. Geuking, J. Cahenzli, M. A. Lawson [et al.] // Immunity. 2011. - Vol. 34. - P.794-806. 13. Христинич Т. Н. Микробиоценоз кишечника: механизмы развития, клиника дисбиоза и возможная коррекция его нарушений / Христинич Т. Н. // Сучасна гастроентерологія. - 2010. - №1(51). - С. 86-91. 14. МУК 4.2.2602-10. Методы контроля. Биологические и микробиологические факторы. Система предрегистрационного доклинического изучения безопасности препаратов / Н.В. Медуница и др. - М., 2008. - 78 с. 15. Round J. L. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota / J. L. Round, S. M. Lee, Li J. [et al.] // Science. - 2011. - Vol.332. - P. 974-977. 16. Гордієнко П. А. Розробка складу технології таблеток-ядер комбінованого пробіотика / П. А. Гордієнко, В. І. Чуєшов // Фармаком. - 2009. - №3. - С. 19-23. 17. Барановский А.Ю. Дисбиоз кишечника / А. Ю. Барановский, Э. А. Кондрашина. - СПб.: Питер, 2008. - 240 с. 18. De Bortoli N. Helicobacter pylori eradication: a randomized prospective study of triple therapy versus triple therapy plus lactoferrin and probiotics / N. De Bortoli, G. Leonardi, E. Ciancia et al. // Am. J. Gastroenterol. - 2007. -Vol. 102 (5). - P. 951-956. 19. Mc Farland L.V. Meta-analysis of probiotics for the prevention of antibiotic associated diarrhea and the treatment of Clostridium difficile disease / L.V. Mc Farland // Am. J. Gastroenterol. - 2006. - Vol.101 (4). - P. 812-22. 20. Young V. B. The intestinal microbiota in health and disease / Young V. B. // Curr Opin Gastroenterol. - 2012. - Vol.28. - P.63-69. 21. Хавкин А.И. Терапия антибиотикассоциированного дисбактериоза / А.И. Хавкин, Н.С. Жихарева // Гастроэнтерология. Consilium medicum - 2006. - № 2. - С.72-74. 22. Szajewska H. Probiotics in the prevention of antibiotic-associated diarrhea in children: a meta-analysis of randomized controlled trials / H. Szajewska, M. Rusczyński, A. Radzikowski // J. Pediatr. - 2006. - Vol.149. - P. 367-372. 23. Koning C. J. M. The effect of a multispecies probiotic on the intestinal microbiota and bowel movements in healthy volunteers taking antibiotic amoxicillin / Koning C. J. M. [et al.] // Am J. Gastroenterol. - 2007. - Vol.102. -P. 1-12. 24. Borivant M. The mechanism of action of probiotics / M. Borivant, W. Strober // Curr Opin Gastroenterol. - 2007. - Vol.23 (6). - P. 679-692. 25. Отраслевой стандарт "Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника". ОСТ 91500.11.0004-2003, Приказ МЗ РФ № 231 от 09.06.2003. 26. Kaarina Kukkonen. Long-Term Safety and Impact on Infection Rates of Postnatal Probiotic and Prebiotic (Synbiotic) Treatment: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / Kaarina Kukkonen [et al.] // Pediatrics. - 2008. - Vol.122. - P.8-12. 27. Arumugam M. Enterotypes of the human gut microbiome / M. Arumugam, J. Raes, E. Pelletier [et al.] // Nature. - 2011. - Vol.473: 174. - P.180. 28. Філімонова Н. І. Основні властивості пробіотиків та жовчорезистентність / Н. І. Філімонова, О. М. Дика та ін. // Клінічна фармація. - 2011. - Т.15, №2. - С. 38 - 40. 29. Барановский А.Ю., Кондрашина Э.А. Дисбактериоз кишечника. - 3-е изд. - СПб. : Питер. - 2008. - 240 с. 30. ДСТУ 7357:2013 "Молоко та молочні продукти. Методи мікробіологічного контролювання" // Мінекономрозвитку України. Київ; 2014. - с. 26. 31. Корвалин П. Антибиотикорезистентность: доводы "за" и "против" / П. Корвалин // Лекарства и медицина. - 2011. - №3. - С.65-72.

ПРОБИОТИКИ: ДВЕ СТОРОНЫ ОДНОЙ МЕДАЛИ

Д.В. Ротарь

Резюме. В обзоре освещены основные преимущества и недостатки использования пробиотиков. Основное внимание акцентировано на негативных последствиях использования пробиотиков, в том числе на формировании антибиотикорезистентности в пробиотических штаммах. Указано на необходимость мониторинга на государственном уровне формирования устойчивости пробиотических штаммов к

антибиотикам.

Ключевые слова: пробиотики, преимущества и недостатки пробиотических препаратов, антибиотикорезистентность.

PROBIOTICS: TWO SIDES OF THE SAME COIN

D.V. Rotar

Abstract. The review highlights the main advantages and disadvantages of using probiotics. The main focus is accentuated

on the negative consequences of the use of probiotics, including the formation of antibiotic resistance in probiotic strains. The necessity of resistance monitoring of forming probiotic strains to antibiotics at the national level is indicated.

Key words: probiotics, advantages and disadvantages of probiotic drugs, antibiotic resistance.

Bukovynsky State Medical University, Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49).-P.220-223.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. І.І.Заморський

© Д.В. Ротар, 2014

УДК 612.64:616.43:612.65

Л.Ю. Сергиенко

ГУ "Институт проблем
эндокринной патологии им. В. Я.
Данилевского НАМН Украины",
г. Харьков

РАННИЙ ОНТОГЕНЕЗ - КРИТИЧЕСКИЙ ПЕРИОД ДЛЯ "ПРОГРАММИРОВАНИЯ" ЭНДОКРИННЫХ И ГОРМОНАЛЬНО-ЗАВИСИМЫХ ПАТОЛОГИЙ ВО ВЗРОСЛОЙ ЖИЗНИ

Ключевые слова: стресс беременных, потомки, эндокринные и гормональнозависимые патологии..

Резюме. Сегодня доказано, что путем эпигенетического влияния факторы окружающей среды способны изменять генетически детерминированный фенотип функциональных систем человека, создавая патогенетическое основание для развития многочисленных патологий. Наиболее выразительными последствиями модификации фенотипа являются при воздействии факторов в так называемые "критические периоды" онтогенеза. Теория Дж. Баркера, обосновывающая пренатальное происхождение болезней взрослого возраста, получает все больше подтверждений. Особый интерес исследователей вызывают вопросы о последствиях влияния на плод социально-эмоционального стресса матерей на самых ранних этапах беременности. Данный обзор посвящен анализу литературы по этой проблеме.

Выдающийся украинский физиолог и геронтолог В. В. Фролькис в своих многочисленных научных трудах обосновал применение термина "онтогенез" по отношению к периоду от оплодотворения до наступления половой зрелости [1, 2]. С этой точки зрения, "ранним онтогенезом" можно считать период от оплодотворения до рождения. В свою очередь отдельные временные периоды раннего онтогенеза, исходя из морфо-функциональных характеристик организма, развивающегося *in utero*, обозначают как зародышевый, эмбриональный и плодный [3]. У представителей класса млекопитающих, к которым относится человек, продолжительность внутриутробного вынашивания детенышей, а значит и длительность отдельных периодов раннего онтогенеза разные, хотя характер тех структурно-функциональных перестроек, что происходят в развивающемся организме в течение этих периодов, практически одинаковые [3].

Отношение к раннему онтогенезу как периоду в жизни человека, от которого зависит его дальнейшее развитие и состояние здоровья, сформировалось очень давно, но до определенного времени оно имело эмпирический, научно не обоснованный характер. И хотя в большинстве развитых цивилизаций и религий существуют убеждения и предписания о необходимости защищать беременную женщину от всяческих житейских неприятностей, до недавнего времени даже в научной литературе можно было найти утверждение о том, что "плод в достаточной мере защищен материнским организмом от

действия окружающей среды" [4].

Значительный прогресс медико-биологических наук, связанный с созданием Г. Селье теории об адаптационном синдроме и стрессе [5, 6], позволил ученым тщательно и всесторонне проанализировать с точки зрения этого учения последствия тех социальных потрясений, которые пережило человечество в 20-ом столетии, и прийти к общему выводу о том, что именно с этими явлениями связан постоянный рост распространенности среди населения развитых и полуразвитых стран сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных и нейропсихических болезней, патологий иммунной системы и опорно-двигательного аппарата [7].

Понимание природы и механизмов этой связи сформировалось на основании множества эпидемиологических, клинических и экспериментальных исследований, указавших на то, что время проявления и степень выраженности негативных последствий стресса во многом зависит от возрастного периода, в котором произошло стрессовое воздействие. Эти заключения легли в основу концепции о существовании так называемых "критических периодов" или "окон развития", которыми считают такие временные промежутки в жизни человека, для которых характерно состояние динамической нестабильности во всех звеньях нейроэндокриноиммунной системы и резкие изменения неспецифической чувствительности к действию внешних факторов [8].

Сегодня к "критическим" относят периоды новорожденности, препубертата, пре/мено- или андропаузы. Доказано, что к таким периодам в

полной мере принадлежит также весь период внутриутробного развития, т. е. ранний онтогенез.

Показано, что именно во внутриутробном периоде организм млекопитающих наиболее чувствителен к изменениям среды, в которой он существует. При этом проявления реакции со стороны плода могут следовать не только непосредственно после изменения условий его существования, а очень часто имеются последствия, значительно отодвинутые во времени. Последнее связано с изменениями реализации генетически детерминированных программ развития функциональных систем плода, индуцированными отклонениями в среде обитания плода. Именно такие изменения в "считывании" генетических программ являются патогенетической основой развития на протяжении постнатальной жизни ребенка целого перечня патологий. При этом, если весь период развития *in utero* рассматривается как вообще "критический" относительно возможности закладки множества патологий в будущей жизни, то отдельные этапы внутриутробного развития, при которых наиболее чувствительной к действию неблагоприятных факторов оказывается та или иная функциональная система плода, обозначаются как "окна развития" для этих систем.

В литературе феномен влияния отклонений во внутренней/внешней среде плода на проявление ненаследственных патологий в постнатальной жизни получил название "пренатальное программирование хронических болезней взрослых". Соответственно, теория, которая связывает манифестацию наиболее распространенных ненаследственных болезней человека с условиями, в которых происходит развитие зародыша-эмбриона-плода *in utero*, вошла в современную медицинскую науку как "теория пренатального происхождения ненаследственных патологий функциональных систем" [9, 10].

Необходимо отметить, что начало утверждения данной теории связано с экспериментальным исследованием Levine S. [11], посвященном изучению влияния стресс-индуцированных изменений среды, в которой развивается плод, на его гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему (ГГАС). Вслед за этим в 1972-1983 г.г. Ward I. и сотр. опубликовали результаты исследований, в которых показали, что стресс беременных в конце гестации изменяет не только функционирование ГГАС, но и состояние гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной системы (ГПРС) плода, нарушая соотношение в уровнях гормонов и в опиоидной обеспеченности развивающегося организма [12]. Именно эти

механизмы определяет направления половой дифференциации мозговых центров самцов-потомков, в результате чего у них изменяется рисунок сексуального поведения [13].

Почти одновременно, на основании анализа результатов большого объема клинических наблюдений и сопоставления с данными экспериментов, направленных на определение влияния стресса матерей во время беременности на половое развитие и тип полового поведения у потомков, Dorner G. сделал вывод о пренатальном происхождении гомосексуальности у мужчин [14].

Указанные работы обратили внимание широкого круга исследователей на проблему связи между заболеваемостью людей во взрослом возрасте и условиями, в которых протекала беременность у их матерей.

Первые выводы относительно того, что ненаследуемые болезни могут формироваться в течение фетального развития, были сделаны в Британии на основании результатов анализа причин смертности детей с низким весом при рождении от сердечной недостаточности. Тщательное изучение материалов медицинских архивов в таких городах, как Хердфоршир, Престон и Шеффилд за 1911-1930 г.г. показало, что частота смертности от коронарной болезни среди тех, кто имел при рождении вес меньше 2,5 кг, в два раза превышала этот показатель у тех, чей показатель веса при рождении был выше указанной границы [15].

Аналогичную ассоциацию между низким весом при рождении и коронарной болезнью подтвердили ретроспективные исследования, проведенные на нескольких тысячах человек в Упсала (Швеция) [16]. В США анализ истории болезней 20 тыс. американских женщин (исследование Ассоциации американских медицинских сестер) показал двухразовую разницу в частоте развития ненаследственных болезней сердца в зависимости от веса при рождении, а в исследованиях, проведенных в южных штатах Индии, было установлено, что 18 % тех, кто весил при рождении меньше 2,5 кг, страдали от сердечной патологии, в то время, как у людей с большим весом при рождении этот показатель составлял всего 4 % [17].

В дальнейшем был сделан вывод о том, что вес тела ребенка при рождении - важный, но не достаточно информативный показатель. Дополнительную информацию дают параллельные определения длины (роста) тела ребенка, окружности головы, длины и объема туловища. Особенно прогностично значимой является

величина так называемого индекса взвешивания (ponderalindex), который определяется как отношение веса при рождении к длине тела (кг/м³) [18]. Снижение этого индекса тесно коррелирует с повышением смертности от болезней сердца.

Одновременно во многих клиниках мира было продемонстрировано наличие ассоциации между низким весом при рождении и развитием гипертензии в зрелом возрасте. При этом наибольший рост кровяного давления отмечали у людей, истощенных при рождении, но набравших избыточную массу тела во взрослой жизни [19]. При сочетании низкого индекса взвешивания с уменьшением окружности головы гипертензивный синдром проявлялся уже в возрасте 18-20 лет [20].

В Солсбери (Великобритания), Аделаиде (Австралия) и Абердене (Шотландия) выполнены исследования, установившие связь между повышением кровяного давления и уменьшением размера плаценты при нарушении питания матери или наличии у нее гипертонии [21], что приводит к нарушению кровообращения в плаценте и ограничению питания плода. Последнее манифестируется в снижении веса при рождении и развитии у ребенка в дальнейшем гипертензивного синдрома [22].

Непрямым доказательством того, что сниженный вес при рождении и гипертензия во взрослом возрасте связаны с количеством и качеством питания их матерей во время беременности, явилось обнаружение тесной корреляции между степенью гипертензии, временем ее развития у детей и материальной обеспеченностью их матерей. Указанные исследования были проведены в Африке (1991), на Ямайке (1994), в Бирмингеме (Великобритания, 1998) и в Арбендене (Шотландия, 1996).

В 1992 г. была выдвинута гипотеза об антенатальном происхождении идиопатической гипертензии у подростков, проявление которой совпадает со стартом бурного роста. Указанная гипотеза усматривает причину развития идиопатической гипертензии в нарушениях функциональных взаимоотношений в системе "гормон роста - инсулиноподобные факторы роста" у детей с низкой массой тела при рождении [23].

В частности установлено, что относительная недостаточность ИФР-1 в эмбриональном периоде обуславливает торможение синтеза эластина - протеина, который обеспечивает эластичность стенок сосудов [24, 25], в результате чего в постнатальной жизни ИФР-1-зависимая скорость синтеза эластина в кровеносных сосудах детей с низким весом при рождении отстает от их СТГ-

стимулируемого роста, что приводит к ухудшению пластичности стенок сосудов и является причиной нарушения гемодинамики в кровеносном русле таких детей, проявляясь в раннем развитии гипертензии и гипертрофии левого желудочка [26].

Существует еще один взгляд на причину развития гипертензии у лиц, рожденных с низкой массой тела, а именно - редукция количества нефронов в почках, что приводит к повышению кровяного давления в капиллярах клубочков и развитию клубочкового склероза [27].

Исследования на людях показали, что при рождении количество нефронов в почках варьирует от 300 тыс. до 1100 тыс. и больше. Снижение питания матери приводит к формированию минимального количества нефронов, что ярко проявляется в отставании скорости роста почек в течение критического для них периода - от 26-ой до 36-ой недели гестации [28]. Считается, что именно отставание увеличения детских почек относительно скорости увеличения массы тела - причина повышения кровяного давления, что и поддерживает ренальный гомеостаз.

Свой вклад в развитие гипертензии у детей матерей с ограниченным питанием, безусловно, вносит также и повышение активности симпатической нервной системы у плодов (Престонское исследование). Считается, что повышение активности симпатической нервной системы, связанное с задержкой роста *in utero*, в свою очередь приводит к чрезмерному подъему кровяного давления в дальнейшей жизни [29]. Установление повышенной активности симпатической нервной системы у людей, которые имели низкий вес при рождении, поставило вопрос о наличии у них инсулинорезистентности, что было подтверждено на обширных когортах людей разного возраста [30, 31].

Так, в соответствии с данными Health Professional Study of USA, среди мужчин, чья масса тела при рождении была меньше, чем 2,5 кг, сахарный диабет 2 типа встречается в 1,9 раза чаще, чем у тех, кто весил при рождении 3,2-3,9 кг [32]. В тех же случаях, когда пондеральный индекс был ниже 25, частота поражаемости диабетом 2 типа возрастает в 5 раз. В частности, в шведских исследованиях установлено, что наиболее выраженная резистентность к инсулину, ухудшение толерантности к глюкозе, гипертензия и повышение концентрации триацилглицеролов встречаются у тех лиц, которые имели низкий пондеральный индекс при рождении, но высокую массу тела на момент обследования.

Доказано, что инсулинорезистентность, характерная для лиц со сниженным индексом взвешивания при рождении, не зависит от этнической принадлежности, хотя способность поддерживать нормальный уровень глюкозы у представителей разных национальностей сохраняется в течение разного периода времени после рождения. Так, исследование молодых людей во Франции и в Великобритании показало, что те, у кого была внутриутробная задержка роста и низкий индекс взвешивания, имели повышенный уровень инсулина в плазме во время голодания и стандартной нагрузки глюкозой, но не демонстрировали никаких признаков метаболического синдрома [33], т. е. были способны поддерживать глюкозный гомеостаз, тогда как в Индии и на Ямайке уже 4-летние дети аналогичной группы вместе с инсулинорезистентностью имеют повышенный уровень глюкозы в крови [34]. Данные наблюдения позволили сделать вывод о том, что резистентность к инсулину является самым первым проявлением изменений в системе поддержания глюкозного гомеостаза, а все остальные патологические отклонения в этой системе - вторичны [9].

До сегодняшнего дня остается открытым вопрос, изменяется ли масса β -клеток в поджелудочной железе и их реакция на глюкозу у лиц с низким весом при рождении [35, 36]. В некоторых исследованиях (Мизоре, Индия) одновременно продемонстрировано наличие инсулинорезистентности и инсулиновой недостаточности у мужчин и женщин старше 45 лет, которые имели клинический сахарный диабет 2 типа. В том же случае, когда изучению подвергали молодых людей - индейцев Пима, которые имели низкий вес при рождении, выявленная инсулинорезистентность не сопровождалась дефицитом инсулиновой секреции [37].

Поэтому выглядит логичным предположение, что нарушение питания плода приводит к снижению дифференциации инсулинпродуцирующего аппарата поджелудочной железы, а его функциональное истощение в дальнейшей жизни в связи с наличием инсулинорезистентности и под влиянием повышения уровня глюкозы манифестируется со временем в виде метаболического синдрома и диабета 2 типа. При этом степень инсулиновой реакции на введение глюкозы зависит от функционального состояния β -клеток аппарата поджелудочной железы на момент обследования.

Детальное изучение морфотипа у детей с низким ponderальным индексом установило, что

у них имеет место снижение объема руки на середине плеча, вызванное снижением массы мышц и подкожного жира, а при физических упражнениях у таких детей глюкозо-зависимая продукция АТФ снижена [38]. На основании этих результатов, а также, принимая во внимание наличие так называемого "brain-sparing" эффекта у плода [39], т. е. первоочередной энергетической поддержки жизнедеятельности мозга плода за счет перераспределения кровоснабжения при ухудшении питания матери, и известный факт полной энергетической зависимости тканей мозга именно от глюкозы, была сформулирована гипотеза о том, что инсулинорезистентность у плодов с дефицитом поступления нутриентов является реакцией приспособления к необходимости снизить утилизацию глюкозы периферическими тканями и повысить оксидацию других субстратов [40].

Исходя из этой гипотезы, инсулинорезистентность - это проявление адаптации плода в период раннего онтогенеза, которая сохраняется на последующих этапах жизни, хотя ее клиническая манифестация в виде метаболического синдрома может произойти в разном возрасте и последнее связано с воздействием бесконечного количества факторов внутренней и внешней природы.

Рассматривая вопрос связи развития инсулинорезистентности у ребенка с питанием матери во время беременности, нужно отметить, что инсулинорезистентность программируется в поздней гестации, именно тогда, когда максимально проявляется диспропорция в росте плода и "brain-sparing" эффект проявляется наиболее выразительно. С этой точки зрения, поздняя гестация - это "окно развития", которое является критическим для появления инсулинорезистентности. В то же время гипертензивный синдром и коронарная болезнь могут быть запрограммированными на любой стадии внутриутробного развития [41].

Упомянутыми выше исследованиями в Шеффилде (Великобритания) было установлено, что новорожденные с выразительной диспропорцией между размером головы, длиной и объемом туловища имели в последующей жизни нарушения метаболизма холестерина и коагуляции крови, которые также являются важными признаками как коронарной болезни сердца, так и метаболического синдрома [42, 43].

Поскольку метаболизм холестерина, как и фибриногена, регулируется печенью, редукция окружности абдоминальной полости у новорожденного отражает нарушения много-

численных функций печени у этого ребенка в результате нарушения ее питания *in utero*. Действительно, эксперименты на животных показали, что при низкопротеиновой диете матери у плода изменяется баланс между такими печеночными энзимами как фосфоенолпируваткарбокскиназы и глюкокиназы, которые обеспечивают синтез и утилизацию глюкозы в его организме. Усиление именно синтеза глюкозы в организме плода при уменьшении ее поступления от матери обеспечивает высокую потребность мозга плода в глюкозе.

Исследование на животных также доказало, что ограничением питания ребенка после рождения нельзя достичь желаемого эффекта в регулировании указанных энзимов; это нужно делать еще до начала транскрипции генов, которые их кодируют, т. е. на самых ранних этапах индивидуального развития [44].

Таким образом, в 90-х годах прошлого столетия сформировался новый взгляд на истоки ненаследуемых хронических патологий человека, который декларирует связь таких болезней как сердечно-сосудистые, метаболический синдром и сахарный диабет 2 типа с условиями развития индивидуума на самых ранних этапах его существования и указывает на адаптационный характер изменений, которые происходят в организме плода при абберациях внешней и внутренней среды [44].

За время, которое прошло, объем научной информации относительно пренатального происхождения наследуемых болезней, которые наиболее тяжело поражают человеческую популяцию, значительно расширился.

Сегодня к списку заболеваний, которые связаны с "событиями" в жизни плода, принадлежат такие патологии, как кардио-васкулярная болезнь сердца, гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, нефропатии, остеопении и остеопороз, шизофрения, депрессия, рак молочной железы, синдром поликистозных яичников, репродуктивные расстройства и нарушения лактации [44, 45].

В большинстве случаев указанные заболевания сопровождаются ожирением и нарушением пищевого поведения. Такое нарушение аппетита центрального генеза как булемия, которое может привести к ожирению, тоже рассматривается в контексте связи с негативными условиями развития в фетальном периоде, одним из последствий которого является низкий уровень лептина в плазме крови новорожденных и последующее развитие лептинорезистентности, приводящей к развитию

ожирения и метаболического синдрома [46, 47]. Одновременно психогенная анорексия, последствием которой может быть кахексия и смерть от истощения, также считается эмбрионально детерминированной патологией.

Правомерность объединения таких разных по клинической симптоматике болезней в единую группу "болезней взрослого возраста эмбрионального происхождения" подтверждена большим количеством экспериментальных исследований, проведенных в течение последнего десятилетия. В этих исследованиях путем моделирования на животных аббераций внешней и внутренней среды плода на разных этапах гестации удалось установить общие закономерности и определить молекулярные механизмы негеномного программирования в эмбриональном периоде болезней, которые клинически манифестируются только в посленатальной жизни и часто на этапах, значительно удаленных во времени от даты рождения.

Именно в исследованиях на животных установлено, что нарушение материнского питания приводит не только к ограничению поступления глюкозы в организм плода, но и сопровождается значительным возрастанием концентрации глюкокортикоидов в плазме плода, что формирует очень широкий спектр негативных последствий для его тканей и функциональных систем [48]. Причиной значительного повышения уровня глюкокортикоидов в плазме плода может быть и стресс матерей разного генеза, в том числе - и социального.

Механизмом развития гиперкортизол/кортикостеронемии у плодов матерей с ограниченным питанием и со стресс-состоянием служит ингибирующее влияние избытка глюкокортикоидов матери на активность 11β -гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 - фермента плаценты и др. тканей плода, который, дезактивируя активные глюкокортикоиды, защищает плод от действия их высоких концентраций [49].

Последнее убедительно подтверждено путем применения в экспериментальных моделях дексаметазона (синтетический глюкокортикоид, который является бедным субстратом для 11β -гидроксистероиддегидрогеназы в связи с чем легко преодолевает плацентарный барьер), а также ингибитора 11β -гидроксистероиддегидрогеназы - карбеноксолона и воспроизведения ситуации стресса у беременных самок [50]. Сегодня всесторонне доказано, что пренатальный стресс, существенно влияя на ГГАС, ГГРС, ГГТС, ГАМК-эргические и опиоидные регуляторные системы в организме плода,

отвечает за развитие в последующей жизни целого спектра нейро-соматических патологий [51]. Особенно широким является спектр изменений со стороны нейро-эндокринной системы и гормональнозависимых тканей потомков при социально-эмоциональном стрессе матерей на самых ранних этапах беременности [52].

Таким образом, на сегодняшнем этапе развития медицинской науки сформировался абсолютно новый взгляд на причины и патогенетические механизмы развития многих хронических болезней. Сегодня стало понятно, что причину лавинообразного распространения эндокринных и гормональнозависимых заболеваний в современном цивилизованном обществе следует усматривать не только в изменении окружающей среды, накоплении генетической предрасположенности в генофонде популяции, но и связывать с теми "событиями", которые происходят в жизни человека в период его внутриутробного развития.

Но для глубокого осознания и восприятия связи тяжелых хронических заболеваний с условиями развития в утробе матери как со стороны медицинских работников, так и общества в целом, требуется продолжение и углубление исследований по данной проблеме.

Литература. 1.Фролькис, В. В. Стресс-возраст-синдром[Текст] / В. В. Фролькис // Физиол. журн. - 1991. - № 3. - С. 3-10. 2.Фролькис, В. В. Старенне, эволюция и продление жизни[Текст] / В. В. Фролькис, Х. К. Мурадян. - К. : Наукова думка, 1992. - 336 с. 3.Волкова, О. В. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека [Текст] / О. В. Волкова, М. И. Пекарский. - М.: Медицина, 1976. - 397 с. 4.Фурдуй, Ф. И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов [Текст] / Ф. И. Фурдуй. - Кишинев :Штиинца, 1986. - 240 с. 5. Селье, Г.Очерки об адаптационном синдроме [Текст] / Г. Селье. - М. : Медгиз, 1960. - 254 с. 6.Селье, Г. Концепция стресса как мы ее представляем в 1976 году [Текст] / Г. Селье // Новое о гормонах и механизмах их действия. - К. : Наукова думка, 1977. - С. 27-51. 7.World Health Organization 2005. World Health Statistics 2005 [Text]. - Geneva : World Organization, 2005. - 117 с. 8.Светлов, Т. Г.Теория критических периодов развития и ее значение для понимания принципов действия среды на онтогенез [Текст] / Т. Г. Светлов // Вопросы цитологии и общей физиологии. - Л., 1960. - С. 263-274. 9. B a r k e r , D.J.P.In utero programming of chronic disease [Text] / D. J. P. Barker// Clin. Science. - 1998 - Vol. 95. - P. 115-128. 10.Fetalorigins of adult disease: strength of effects and biological basis [Text] / D. J. P. Barker, J. G. Eriksson, T. Forson, C. Osmond // Int. J. Epidemiol.-2002. - Vol. 31. - P. 1235-1239. 11.Levine, S. Infantile experience and resistance to physiological stress [Text] / S. Levine // Science. - 1957. - Vol. 126. - P. 403-406. 12.Ward, I.L. A possible role of opiates in modifying sexual differentiation [Text] / I. L. Ward, J. M. Orth, J. Weisz // Drugs and Hormone in Brain Development. -Basel, 1983. - P. 194-200. 13.Ward, I. L.Sexual behavior: The product of perinatal and prepubertal social factors[Text] / I. L.Ward // Handbook of behavioral neurobiology. Vol. 11. Sexual differentiation. - N. Y., 1992. -P. 157-180. 14.Dorner, G. Prenatal stress as possible actiogenic factor of homosexuality in human males [Text] / G. Dorner, T. Geier, L. Ahrens // Endocrinologie. - 1980. -Vol. 75. - P. 365-368. 15.Weight in infancy and death from ischaemic heat disease [Text] / D. J. P. Barker, P. D. Winter, C. Osmond [et al.] // Lancet. - 1989. - P.

577-580. 16.Biological and social influences on mortality in a cohort of 15000 Swedes followed from birth to old age [Text] / D. A.Leon, H. Lithell, D. Vagero [et al.] // Epidemiol. Community Heth. - 1997. - Vol. 51. -P. 594. 17. Fetal growth and coronary heart disease in South India [Text] / C. E. Stein, C. H. Fall, K. Kumaran [et al.] // Lancet. - 1996. - Vol. 348. - P. 1269-1273. 18.The relation of fetal length, ponderal index and head circumference to blood pressure and the risk of hypertension in adult life / D. J. P. Barker,K. M. Godfrey, C. Osmond, A. Bull // Paediatr. Perinat. Epidemiol. - 1992. - № 6. - P. 35-44. 19.Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50 year old Swedish men [Text] / D. A. Leon, I. Koupilova,H. O. Lithell [et al.] // Brit. Med. J. - 1996. - Vol. 312. - P. 401-406. 20.The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life [Text] / D. J. P. Barker, C. Osmond, S. J. Simmonds, G. A. Wield // Brit. Med. J. - 1993. - Vol. 306. - P. 422-426. 21.Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life [Text] / D. J. P. Barker, A. R. Bull, C. Osmond, S. J. Simmonds // Brit. Med. J. - 1990. - Vol. 301. - P. 259-262. 22.Lever, A. F. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood? [Text] / A. F. Lever, S. B. Harrap // J. Hypertens. - 1992. - № 10. - P. 101-120. 23. Size at birth and plasma insulin-like growth factor-1 concentrations [Text] / C. H. D. Fall, A. N. Pandit, C. M. Law [et al.] // Arch. Dis. Child. - 1995. - № 73. - P. 287-293. 24.Ferns, G. A. A. The insulin-like growth factors: their putative role in atherogenesis [Text] / G. A. A. Ferns, A. S. Motani, E. E. Anggard // Artery. - 1991. - №18. - P. 197-225. 25.Folkow, B. Structure and function of the arteries in hypertension [Text] / B. Folkow // Amer. HeartJ. - 1987. - № 114. - P. 938-947. 26.Martyn, C. N. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension [Text] / C. N. Martyn, S. E. Greenwald // Lancet. - 1997. -№ 350. - P. 953-955. 27.Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans. A histomorphometric study [Text] / R. Manolich,L. Reyes, M. Herrera [et al.] // Kidney Int. - 2000. - № 58. - P. 770-773. 28. Reduced nephron number and glomerulomegaly in Australian aborigines: A group at high risk for renal disease and hypertension [Text] / W. E. Hoy, M. D. Hughson, G. R. Singh [et al.] // Kidney Int. - 2006. - № 69. -P. 671-678. 29.Phillips, D. I. W. Association between low birthweight and high resting pulse in adult life: is the sympathetic nervous system involved in programming the insulin resistance syndrome? [Text] / D. I. W. Phillips, D. J. P. Barker // Diabet. Med. - 1997. - № 14. - P. 673-677. 30.Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64 [Text] / C. N. Hales, D. J. P. Barker, P. M. S. Clark [et al.] // Brit. Med. J. - 1991. - № 303. - P. 1019-1022. 31.Relation of size at birth to non-insulin-dependent diabetes and insulin concentrations in men aged 50-60 years [Text] / H. O. Lithell, P. M. McKeigue, L. Berglund [et al.] // Brit. Med. J. - 1996. - № 312. - P. 406-410. 32.Birth weight and adult hypertension and diabetes mellitus in US men [Text] / G. C. Curhan, W. C. Willett, E. B. Rimm, M. J. Stampfer // Amer. J. Hypertens. -1996. - № 9. - P. 11A. 33. Reduced final height and indications for insulin resistance in 20 year olds born small for gestational age: regional cohort study [Text] / J. Leger,C. Levy-Marchal, J. Bloch [et al.] // Brne. Med. J. - 1997. - № 315. -P. 341-347. 34.Fetal growth and glucose and insulin metabolism in four-year-old Indian children [Text] / C. S. Yajnik, C. H. D. Fall, U. Vaidya [et al.] // Diabet. Med. - 1995. - № 12. - P. 330-336. 35.Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes [Text] / R. C.Temple, C. A. Carrington, S. D. Luzio [et al.] // Lancet. - 1989. - № 1. - P. 293-295. 36.Hales, C. N. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis [Text] / C. N. Hales, D. J. P. Barker // Diabetologia. - 1992. - № 35. - P. 595-601. 37. Evidence for insulin-resistance developing in young adults with intra-uterine growth retardation [Text] / J. Leger, C. Levy-Marchal, J. Block [et al.] // Diabetologia. - 1997. - Vol. 40. -P. A53. 38.A relationship between impaired fetal growth and reduced muscle glycolysis revealed by 31P magnetic resonance spectroscopy [Text] / D. J. Taylor, C. H. Thompson, G. J. Kemp [et al.] // Diabetologia. - 1995. - №38. -P. 1205-1212. 39. Rudolph, A. M. The fetal circulation and its response to stress [Text] / A. M. Rudolph // J. Dev. Physiol. - 1984. - № 6. - P. 11-19. 40. Bjorntorp, P. Insulin resistance: the consequence of a neuroendocrine

disturbance? [Text] / P. Bjorntorp // Int. J. Obesity. - 1995. - Vol. 19, Suppl. 1. - P.S6-S10. 41. Dicke, J. M. Poor obstetrical outcome. In Clinical Obstetrics [Text] / J. M. Dicke. - New York, 1987. - P. 421-439. 42. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life [Text] / D. J. P. Barker, C. N. Martyn, C. Osmond [et al.] // Brit. Med. J. - 1993. - № 307. - P. 1524-1527. 43. Relation of fetal and infant growth to plasma fibrinogen and factor VII concentrations in adult life [Text] / D. J. P. Barker, T. W. Meade, C. H. D. Fall [et al.] // Brit. Med. J. - 1992. - № 304. - P. 148-152. 44. Ozanne, S. E. Fetal growth and adult diseases [Text] / S. E. Ozanne, D. Fernandez-Twin, C. N. Hales // Semin. Perinatol. - 2004. - Vol. 28, № 1. - P. 81-87. 45. Fowden, A. L. Intrauterine Programming of Physiological Systems: Causes and Consequences [Text] / A. L. Fowden, D. A. Giussani, A. L. Forhead // Physiology. - 2006. - Vol. 21, № 1. - P. 29-37. 46. Kratzsch, J. Leptin and pregnancy outcome [Text] / J. Kratzsch, M. Hockel, W. Kiess // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol. 12, № 6. - P. 501-505. 47. The Role of Leptin during Early Life in Imprinting Later Metabolic Responses [Text] / M. H. Vickers, S. O. Krechowec, P. D. Gluckman, B. H. Breier // Leptin and Leptin Antagonists, ed. A. Gertler. - Auckland: Landes Bioscience, 2009. - P. 141-161. 48. Maternal undernutrition during early to mid-gestation programs tissue-specific alterations in the expression of the glucocorticoid receptor, 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase isoforms, and type 1 angiotensin II receptor in neonatal sheep [Text] / C. B. Whorwood, K. M. Firth, H. Budge, M. E. Symonds // Endocrinology. - 2001. - Vol. 142, № 7. - P. 2854-2864. 49. Seckl, J. R. Glucocorticoid programming of the fetus: adult phenotypes and molecular mechanisms [Text] / J. R. Seckl // Molec. Cell Endocrinol. - 2001. - Vol. 185, № 1-2. - P. 61-71. 50. Носенко, Н. Д. Роль глюкокортикоїдів материнського походження у розвитку синдрому пренатального стресу [Текст] / Н. Д. Носенко // Ендокринологія. - 2001. - Т. 6. - С. 214. 51. Пренатальний стрес і нейроендокринна патологія [Текст] / А. Г. Резников, В. П. Пишак, Н. Д. Носенко [и др.] - Черновці: Медакадемія, 2004. - 318 с. 52. Сергієнко, Л. Ю. Соціально-емоційний стрес матерів на ранніх етапах вагітності як причина ендокринопатій та порушень у гормонально залежних системах нащадків (експериментальне дослідження) [Текст]: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Сергієнко Лоріана Юріївна; ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України". - . X., 2013. - 42 с.

РАННИЙ ОНТОГЕНЕЗ - КРИТИЧНИЙ ПЕРІОД ДЛЯ «ПРОГРАМУВАННЯ» ЕНДОКРИННИХ І ГОРМОНАЛЬНИХ-ЗАЛЕЖНОЇ ПАТОЛОГІЙ В ДОРΟΣЛОМУ ЖИТТІ

Л.Ю. Сергієнко

Резюме. Сьогодні доведено, що шляхом епігенетичного впливу чинники навколишнього середовища здатні змінювати генетично детермінований фенотип функціональних систем людини, створюючи патогенетичне підґрунтя для розвитку численних патологій. Найбільш виразними є наслідки модифікації фенотипу при дії чинників в так звані "критичні періоди" онтогенезу. Теорія Дж.Баркера, що обґрунтовує пренатальне походження хвороб дорослого віку, отримує все більше підтверджень. Особливу зацікавленість дослідників викликають питання про наслідки впливу на плід соціально-емоційного стресу матерів на самих ранніх етапах вагітності. Даний огляд присвячено аналізу літератури з цієї проблеми.

Ключові слова: стрес вагітних, нащадки, ендокринні та гормонально залежні патології.

EARLY ONTOGENY - CRITICAL FOR PERIOD FOR "PROGRAMMING" ENDOCRINE AND HARMONIC DEPENDENT PATHOLOGIES IN ADULT LIFE

L. Yu. Sergienko

Abstract. Nowadays it has been proved that environmental factors can change genetically determined phenotype of human functional systems by epigenetic influence, creating a pathogenetic basis for the development of numerous pathologies. Particularly striking these changes are taking place under the influence of factors in the so-called "critical periods" of ontogenesis. J. Barker's theory that justifies the prenatal origin of adulthood diseases gets more evidences. The effects of mothers' socio-emotional stress on the fetus in the earliest stages of pregnancy have particular interest to researchers. This review is devoted to the analysis of the literature as to this problem.

Key words: stress of pregnant, offspring, endocrine and hormone-dependent pathologies.

SE "V. Ya. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problem of NAMS of Ukraine", Kharkov

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №3 (49). - P. 224-230.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. С.С. Ткачук

© Л.Ю. Сергієнко, 2014

УДК: 616.831-005.4:616.379-008.64]-019

*О.В. Ткачук,
А.А. Галагдина,
С.С. Ткачук,
В.Ф. Мислицький*

ПАТОБІОХІМІЧНІ ТА ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЕКВІВАЛЕНТИ УРАЖЕННЯ ПАРОДОНТА ТА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: цукровий діабет,
пародонт, слизова оболонка
ротової порожнини.

Резюме. Проаналізовано сучасні дані стосовно механізмів
ураження пародонта та слизової оболонки ротової порожнини
у хворих на цукровий діабет.

Морфологічні дослідження показали наявність змін слизової рота вже в досить ранніх термінах перебігу ЦД - тривалістю від 1 до 5 років. Найбільш ранні структурні зміни слизової оболонки проявляються різким повнокрів'ям підепітеліальних мікросудин і периваскулярним набряком [85 1,2]. При більш тривалому перебігу захворювання порушення структури і функції слизової виникають завдяки атрофічним змінам.

Найбільш тяжким оральним ускладненням цукрового діабету є різні прояви пародонтиту, від початкової його стадії - гінгівіту - до періодонтиту [12, 86-88 3-6]. Частота захворювань пародонту при цукровому діабеті коливається від 51 до 98 %. У той же час у хворих на пародонтит у 10 % випадків виявляється цукровий діабет [4, 5, 9 7-9].

У патогенезі захворювань пародонту у хворих на цукровий діабет основну роль відводять ангіопатіям, оскільки пародонтиту властиві різні судинні порушення, в чомусь подібні до діабетичних ангіопатій [89 10]. Пусковим моментом діабетичних мікроангіопатій є порушення вуглеводного обміну, а також порушення обміну глікозамінів, що визначають функціональну і структурну цілісність базальної мембрани судин.

Зміни судин пародонту при цукровому діабеті носять своєрідний характер: їх просвіт повністю, як правило, не закривається, але стінка уражається завжди [1, 2].

Мікрофлора ясневої щілини (ендотоксини і ферменти мікроорганізмів) спричиняє запально-деструктивні зміни, а перевантаження тканин пародонту ще більшою мірою погіршує їх стан [11, 12]. Слід зазначити також, що висока концентрація глюкози в ясневій рідині хворих на ЦД сприяє розмноженню мікробів і швидкому утворенню зубного каменю [13-15].

Розлади мікроциркуляції, притаманні хворим на ЦД, при виникненні пародонтиту поглиб-

люються виникненням імунозапальної відповіді, яка багато в чому пояснює механізми взаємозв'язку між ЦД та пародонтитом. У реалізації цих взаємозв'язків крім погіршення мікроциркуляції важлива роль належить змінам імунозапальної відповіді на бактеріальні патогени, зменшенню метаболізму сполучної тканини, погіршеному загоєнню ран, утворенню кінцевих продуктів глікозилювання (КПГ) [16, 17].

Незважаючи на подібність компонентів бактеріальної біоплівки в зубному нальоті пацієнтів без цукрового діабету та з наявністю даної патології, імунозапальні відповіді на ці патогенні бактерії в пацієнтів із діабетом модифіковані [18]. Імунні функції нейтрофілів, такі як адгезія, хемотаксис і фагоцитоз у хворих на цукровий діабет порушені [15, 19, 20]. Крім того, відмічається підвищена реакція моноцитів / макрофагів на бактеріальні антигени, особливо під час епізодів гіперглікемії, в результаті чого збільшується продукція прозапальних цитокінів IL-1 β і TNF- α [21, 22]. На додаток до порушень імунозапальних реакцій, формуються порушення метаболізму сполучної тканини, які тісно пов'язані з рівнем метаболічного контролю [11,14, 23]. Страждає також під впливом гіперглікемії обмін кісткової тканини і процеси остеорегенерації за рахунок пригнічення клітинної проліферації остеобластів і синтезу колагену [24-26]. Зниження регенеративних процесів за умов гіперглікемії відбувається на тлі посилення апоптозу фібробластів і остеобластів [27-29].

Клінічні та експериментальні спостереження показали, що в ураженні слизової та руйнуванні пародонту при цукровому діабеті важлива роль належить гіперзапальній реакції, яка характеризується збільшенням секреції запальних медіаторів, таких як TNF- α і IL-6, а також системних маркерів запалення [1, 14]. Тривала гіперглікемія

у хворих на діабет призводить до глікозилювання структурних білків і ліпідів позаклітинного матриксу й сполучної тканини, а також тканин стінок судин [30, 31]. Ці судинні зміни призводять до порушення капілярного кровотоку і звільнення активних форм кисню в результаті системної запальної відповіді [32, 33]. Крім того, моноцити і ендотеліальні клітини можуть взаємодіяти з КППГ через їх рецептори (РКППГ), що посилює секрецію цитокінів і медіаторів запалення цими клітинами, особливо у відповідь на антигенний або бактеріальний стимул [34, 35].

Пародонтит, як і цукровий діабет, супроводжується системною запальною реакцією, пов'язаною з хронічним підвищенням медіаторів запалення, включаючи IL-1, TNF, IL-6, PGE2, С-реактивний білок і фібриноген [36-38]. При поєднанні цих патологічних станів така гіперзапальна реакція і посилення прозапальних впливів КППГ/РКППГ на бактеріальні антигени можуть призвести до більш серйозних системних запальних реакцій і надмірної експресії медіаторів запалення.

Враховуючи той факт, що періодонтальні інфекції пов'язані переважно з грамнегативними бактеріями, цитокіни можуть також секретуватися клітинами у відповідь на стимуляцію бактеріальними ліпополісахаридами. У цьому випадку продукція цитокінів опосередковується через Toll-подібний рецептор [39, 40]. Сумація цих механізмів призводить до гіперсекреції TNF- α , IL-1 β , IL-6 і PGE2, які залучені до руйнування тканин пародонту і формування періодонтиту [22, 36, 41]. Крім того, ці цитокіни блокують активність ліпаз ліпопротеїдів, що призводить до гіперліпідемії [42, 43]. TNF- α сприяє також глікогенолізу і погіршує засвоєння глюкози клітинами, що поглиблює гіперглікемію [37, 42]. Діючи на рівні гепатоцитів TNF- α і IL-6 призводять до утворення С-реактивного білка [42, 43]. Таким чином, системна запальна реакція, пов'язана з цукровим діабетом та пародонтитом діабетичної природи, посилює метаболічну дизрегуляцію і тяжкість захворювання пародонту і є зв'язуючою ланкою між хронічними оральними і системними запальними захворюваннями [38].

Порушення мікроциркуляції в тканинах пародонту супроводжується аномальним ростом і регенерацією кровоносних судин [44, 45]. Накопичення в тканинах пародонту хворих на цукровий діабет КППГ також відіграють негативну роль у мікросудинних змінах [32]. Необоротне зв'язування КППГ з колагеном призводить до утворення макромолекул, які накопичуються в базальній мембрані ендотеліальних клітин, що збільшує її

товщину і порушує нормальний транспорт через мембрани, необхідний для підтримання гомеостазу в ротовій порожнині [34]. Крім цього, КППГ стимулюють продукцію фактору росту ендотелію судин (VEGF) - цитокіну, який також бере участь у мікросудинних ускладненнях цукрового діабету і вміст якого у хворих на ЦД у тканинах ясен підвищений [46, 47]. Є дані, що вплив цукрового діабету на вміст VEGF у м'яких тканинах пародонту не залежить від метаболічного контролю, тобто, він є наслідком "глікемічної пам'яті" [48].

Отже, між цукровим діабетом та захворюваннями пародонту існує двобічний зв'язок та взаємообумовленість. Доведено, що поганий контроль глікемії асоціюється з більш тяжкими ураженнями пародонту [18, 49]. У той же час, у хворих на цукровий діабет із нелікованим пародонтитом, як правило, утруднюється метаболічний контроль діабету [50, 51]. Більше того, тяжке тривале запалення в пацієнтів із пародонтитом часто стає причиною загострення цукрового діабету, а при постійному своєчасному лікуванні пародонту у хворих покращується метаболічний стан [4, 52].

Сьогодні ідентифіковано деякі біомаркери стану пародонту, у тому числі й при цукровому діабеті, які можна розглядати в якості факторів ризику виникнення або прогресування хвороби [11, 53]. Вважають, що показниками деградації тканин пародонту може бути висока активність колагенази, лізосомальних та цитоплазматичних ферментів, матриксних металопротеїназ в рідині ясневої кишені та слині [54-56]. Оцінка активності колагенази ясневої рідини при незадовільному і якісному контролі глікемії показала, що в пацієнтів із діабетом активність колагенази вища, ніж у здорових.

Клінічне дослідження ролі лізосомальних ферментів, таких як бета-глюкуронідаза та еластаза, і цитоплазматичних ферментів, таких як лактатдегідрогеназа, в якості біомаркерів руйнування пародонту показало, що рівні бета-глюкуронідази, але не лактатдегідрогенази прогнозують високу ймовірність пошкодження пародонту [18]. Згідно ж даних інших авторів зниження рівня лактатдегідрогенази також є показником пошкодження пародонту [57, 58].

У руйнуванні тканин пародонту великого значення надають окисному стресу, особливо зниженню активності антиоксидантного захисту [59, 60]. Наприклад, у хворих на ЦД типу 1 і 2 рівень глутатіону в слині нижчий, ніж у здорових осіб із захворюванням пародонту, в обох групах хворих зниження рівня глутатіону позитивно корелює з глибиною зондування ясневої кишені, а загальна

антиоксидантна активність корелює зі станом секреції слинних залоз [61, 62].

Відомо, що антиоксидантний захист знижується і при цукровому діабеті і при пародонтиті [63, 64]. Результати показують, що активність СОД в яснах збільшується при ЦД і зменшується при пародонтиті [65, 66]. Авторами також продемонстровано зв'язок між між активністю СОД в яснах, періодонтальним статусом, умістом глікозильованого гемоглобіну, глюкози і ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Таке підвищення активності СОД розглядається як адаптивний механізм.

Несприятливі ефекти гіпосалівації у хворих на ЦД щодо стану слизової оболонки та пародонту поглиблюються дефіцитом за цих умов антимікробних властивостей слини. Антимікробна активність слини забезпечується різними білками, які справляють захист за допомогою різних механізмів [67-69]. Деякі білки (муцинозні і немучинозні глікопротеїни, лізоцим) мають здатність до аглютинації мікроорганізмів або конкурентно блокують доступ бактерій до їх природних місць зв'язування на поверхні слизових оболонок чи зубів [70, 71]. Імуноглобуліни слини (переважно секреторний IgA), розпізнають і специфічно зв'язують поверхневі молекули [72-74]. Такі білки як гістатини лізоциму, трансферин, лактоферин і лактопероксидаза мають прямі антимікробні властивості [72, 75-77]. Слина також містить буферні системи, такі як бікарбонат натрію і низькомолекулярні пептиди, які нейтралізують шкідливі кислі кінцеві продукти мікробного метаболізму [74, 78-80]. Окремі білки слини здатні виконувати функції рецепторів бактерій та їх метаболітів, які ініціюють формування біоплівки - зубного нальоту [81, 82]. Слина також є резервуаром для популяцій мікроорганізмів, їх метаболітів і ферментів, таких як протеїнази та сіалідази, які можуть спричинити деградацію поверхневих молекул епітелію і вплинути на колонізацію неоральних патогенів [75, 77]. Оскільки слина має такі захисні функції, її дефіцит у хворих на ЦД часто призводить до інфікування патогенними бактеріями, грибами і вірусами. Сприяє цьому порушення в таких хворих мікробної екології приепітеліальної біоплівки [83, 84]. У нормі слизова оболонка порожнини рота колонізована більш, ніж 200 видами мікроорганізмів, що створює високий потенціал для бактеріальних і грибкових інфекцій і потребує напруження вроджених захисних механізмів. Порожнина рота містить щонайменше чотири мікробні екологічні ніші з певним ступенем мінливості в складі місцевої флори: слина, язик,

субгінгівальний і супрагінгівальний зубний наліт [82]. Переважаючою флорою слини, язика і надясневого нальоту є члени видів *Streptococcus* [85, 86]. Ці синантропні бактерії можуть модулювати колонізацію дріжджів, конкуруючи за поживні речовини і місця адгезії. Дослідження *in vivo* та *in vitro* підтвердили, що оральні колонізації *Candida* можуть запобігатися стрептококами [87].

Порушення цих взаємовідносин за умов ЦД призводить до надмірного розвитку в приепітеліальній біоплівці слизової ротової порожнини патогенних мікроорганізмів. Зокрема, ЦД відноситься до факторів ризику орального кандидозу, який є найбільш поширеною опортуністичною грибковою інфекцією у хворих на цукровий діабет [88, 89]. Це пов'язано з підвищеним рівнем глюкози в слині, зниженням слиновиділення та зменшенням активності нейтрофілів стосовно *Candida* [54, 90, 91], а також змінами в складі слини за рахунок зниження вмісту лактоферину, лізоциму і лактопероксидази [92-94].

Із кандидозом у хворих на цукровий діабет пов'язані інші оральні ускладнення: протезіндукований стоматит, кутовий хейліт і середній ромбовидний глосит, порушення смакового сприйняття, які мають змішану бактеріальну та грибкову етіологію [88, 93, 94].

Відомо, що в пацієнтів із цукровим діабетом сприйнятливість до інфекцій порожнини рота призводить також до карієсу і втрати зубів [95-97]. Дисфункції слинних залоз, пародонту та сенсорні розлади можуть збільшити ймовірність розвитку нових випадків і рецидивів карієсу та втрати зубів.

Наведене вище свідчить, що в основі практично всіх оральних ускладнень діабету лежить погіршення кровопостачання. Оскільки однією із задач нашого наукового пошуку є вивчення стану судин гемоциркуляторного русла за умов ускладнення діабету ішемією, ми зупинимося на характеристиці патогенезу діабетичних ангіопатій.

Література. 1. Балахонов Л.В. Клинико-патоморфологическое исследование диабетической пародонтопатии у больных сахарным диабетом / Л.В. Балахонов, С.В. Айдагулова, Л.М. Непомнящих // Сиб. журн. гастроэнтерол. гепатол. - 2005. - № 19. - С. 136-137. 2. Структурные реакции слизистой оболочки полости рта при диабетической пародонтопатии / Л.В. Балахонов, Л.М. Непомнящих, С.В. Айдагулова [и др.] // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2006. - Т. 142, № 11. - С. 581-584. 3. Oral mucosal lesions in non oral habit diabetic patients and association of diabetes mellitus with oral precancerous lesions / R. Sainia, S. Ali Al-Maweria, D. Sainib [et al.] // Diabetes Res. Clin. Practice. - 2010. - Vol. 89, Iss. 3. - P. 320-326. 4. The relationship between oral health and diabetes mellitus / I.B. Lamster, E. Lalla, W.S. Borgnakke, G.W. Taylor // J. Am. Dent. Assoc. - 2008. - Vol. 139, Suppl. - P. 19-24. 5. Siegeman C.A. Oral manifestations of diabetes / C.A. Siegeman // Home Health Nurse. - 2005. - Vol. 23, № 4. - P. 233-240. 6. Preshaw P.M. Diabetes and periodontal disease /

- P.M. Preshaw // Intern. Dental J. - 2008. - Vol.58, Iss.S4. - P. 237-243. 7. Diabetes mellitus and oral mucosa alterations: prevalence and risk factors / A.S. Bastosa, A.R. Leite, R. Spin-Netoa [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. - 2011. - Vol.92, №1. - P. 100-105. 8. Radhika T. Diabetes mellitus and oral health / T. Radhika, R. Kannan // J. Orofac. Sci. - 2012. - Vol. 4, Iss. 1. - P. 7-10. 9. Taylor G.W. Periodontal disease: associations with diabetes, glycemic control and complications. Special Review in Periodontal Medicine / G.W. Taylor, W.S. Borgnakke // Oral Diseases. - 2008. - Vol.14, №3. - P. 191-203. 10. Straka M. Oral manifestations of diabetes mellitus and influences of periodontological treatment on diabetes mellitus / M. Straka // Bratisl. Lek. Listy. - 2011- Vol.112, №7. - P. 416-420. 11. Gursoy U.K. Periodontal status and cytoplasmic enzyme activities in gingival crevicular fluid of type 2 diabetic and/or obese patients with chronic periodontitis / U.K. Gursoy, I. Marakoglu, S. Ersan // J. Int. Acad. Periodontol. - 2006. - Vol.8, №1. - P. 2-5. 12. Crevicular fluid matrix metalloproteinase-8, -13, and TIMP-1 levels in type 2 diabetics / L. Kardesler, B. Biyikoglu, S. Cetinkalp [et al.] // Oral Dis. - 2010. - Vol.16, №5. - P. 476-481. 13. Periodontal disease and type 2 diabetes: Effects on salivary enzyme activities / E.J. Ikekpeazu, E.E. Neboh, I.C. Maduka [et al.] // Int. J. Diabetes Dev. Ctries. - 2011. - Vol.31, №1. - P. 9-13. 14. Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes / L. Chen, B. Wei, J. Li [et al.] // J. Periodontol. - 2010. - Vol. 81, №3. - P. 364-371. 15. Sashikumar R. Salivary glucose levels and oral candida carriage in type II diabetics / R. Sashikumar, R. Kannan // Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. - 2010. - Vol.109, №5. - P. 706-711. 16. Scardina G.A. Periodontal microcirculation in diabetics: an in vivo non-invasive analysis by means of videocapillaroscopy / G.A. Scardina, A. Cacioppo, P. Messina // Med. Sci. Monit. - 2012. - Vol.18, №2. - P. 58-64. 17. Ramipril improves oxidative stress-related vascular endothelial dysfunction in db/db mice / W. Liang, Y. Tan C., L. Ang, N. Sallam // J. Physiol Sci. - 2008. - Vol.58, №6. - P. 405-511. 18. Hanes P. J. Characteristics of inflammation common to both diabetes and periodontitis: are predictive diagnosis and targeted preventive measures possible? / P. J. Hanes, R. Krishna // EPMA J. - 2010. - Vol.1, №1. - P. 101-116. 19. Erythematous Oral Candidiasis in Patients with Controlled Type II Diabetes Mellitus and Complete Dentures / C. M.-S. Arlindo, A. A. Natanael, K. C. Jorge [et al.] // Mycopathologia. - 2010. - Vol.169, №3. - P. 215-223. 20. Correlation of gingival crevicular fluid interleukin-18 and monocyte chemoattractant protein-1 levels in periodontal health and disease / A.R. Pradeep, H. Daisy, P. Hadge, G. Garg // J. Periodontol. - 2009. - Vol.80, №9. - P. 1454-1461. 21. Levels of serum interleukin (IL)-6 and gingival crevicular fluid of IL-1 β and prostaglandin E2 among non-smoking subjects with gingivitis and type 2 diabetes / O. Andriankaja, S. Barros, K. Moss [et al.] // J. Periodontol. - 2009. - Vol.80, №2. - P. 307-316. 22. Cytokine profile in the gingival crevicular fluid of periodontitis patients with and without type 2 diabetes: a literature review / F. Javed, M. Al-Askar, K. Al-Hezaimi [et al.] // J. Periodontol. - 2012. - Vol.83, №2. - P. 156-161. 23. Investigation and quantification of key periodontal pathogens in patients with type 2 diabetes / C.A. Field, M.D. Gidley, P.M. Preshaw, N. Jakubovics // J. Periodontal Res. - 2012. - Vol.47, №4. - P. 470-478. 24. Gingival crevicular fluid calprotectin, osteocalcin and cross-linked N-terminal telopeptid levels in health and different periodontal diseases / S. Becerik, B. Afacan, V.O. Oztork, H. Atmaca // Dis. Markers. - 2011. - Vol.31, №6. - P. 343-352. 25. Periodontal ligament remodeling and alveolar bone resorption during orthodontic tooth movement in rats with diabetes / X. Li, L. Zhang, N. Wang [et al.] // Diabetes Technol. Ther. - 2010. - Vol.12, №1. - P.65-73. 26. Yamamoto T.T. Orthodontic tooth movement and expression of calcium regulating hormone / T.T. Yamamoto // Clin. Calcium. - 2012. - Vol.22, №1. - P. 91-98. 27. Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation / R. Liu, H. Bal, T. Desta [et al.] // J. Dent. Res. - 2006. - Vol.85, №6. - P. 510-514. 28. Altered fibroblast proliferation and apoptosis in diabetic gingival wounds / T. Desta, J. Li, T. Chino, D.T. Graves // J. Dent. Res. - 2010. - Vol.89, №6. - P. 609-614. 29. TNF-alpha mediates diabetes-enhanced chondrocyte apoptosis during fracture healing and stimulates chondrocyte apoptosis through FOXO1 // R.A. Kayal, M. Siqueira, J. Alblowi [et al.] // J. Bone Miner. Res. - 2010. - Vol.25, №7. - P. 1604-1615. 30. Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes / K. Tan, W. Chow, S. Tam [et al.] // Diabetes Care. - 2004. - Vol.27, №1. - P. 223-228. 31. King G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications / G.L. King // J. Periodontol. - 2008. - Vol.79, Suppl 8. - P. 1527-1534. 32. Abebe W. Endothelial dysfunction in diabetes: potential application of circulating markers as advanced diagnostic and prognostic tools / W. Abebe, M. Mozaffari // EPMA J. - 2010. - Vol.1, №1. - P. 32-45. 33. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis: Impact on periodontal pathology / D.T. Graves, R. Liu, M. Alikhani [et al.] // J. Dent. Res. - 2006. - Vol.85, №1. - P. 15-21. 34. Yan S.F. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature / S.F. Yan, R. Ramasamy, A.M. Schmidt // Circ. Res. - 2010. - Vol.106, №5. - P. 842-853. 35. Ding H. Endothelial cell dysfunction and the vascular complications associated with type 2 diabetes: assessing the health of the endothelium / H. Ding, C.R. Triggle // Vasc. Health Risk Manag. - 2005. - Vol.1, №1. - P. 55-71. 36. Role of MCP-1 in tumor necrosis factor-alpha-induced endothelial dysfunction in type 2 diabetic mice / J. Yang, Y. Park, H. Zhang [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2009. - Vol.297, №4. - P. 1208-1216. 37. Mealey S.L. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal disease. Current opinion in endocrinology / S.L. Mealey, L.F. Fose // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. - 2008. - Vol.15, Iss.2. - P. 135-141. 38. Lalla E. Diabetes mellitus and periodontitis: a tale of two common interrelated diseases / E. Lalla, P.N. Papapanou // Nat. Rev. Endocrinol. - 2011. - Vol.7, №12. - P. 738-748. 39. Lipopolysaccharides from periodontopathic bacteria Porphyromonas gingivalis and Capnocytophaga ochracea are antagonists for human Toll-like receptor 4 / A. Yoshimura, T. Kaneko, Y. Kato [et al.] // Infect. Immun. - 2002. - Vol.70, №1. - P. 218-225. 40. Cell activation by Porphyromonas gingivalis lipid A molecule through Toll-like receptor 4- and myeloid differentiation factor 88-dependent signaling pathway / T. Ogawa, Y. Asai, M. Hashimoto [et al.] // Int. Immunol. - 2002. - Vol.14, №1. - P. 1325-1332. 41. Src kinase participates in LPS-induced activation of NADPH oxidase / J. Check, C.L. Byrd, J. Menio [et al.] // Moll. Immunol. - 2010. - Vol.47, №4. - P. 756-762. 42. Black P. The inflammatory response in an integral part of the stress response: implications for atherosclerosis, insulin resistance, type 2 diabetes and metabolic syndrome / P. Black // Behav. Immun. - 2003. - Vol.17, №5. - P.350-364. 43. Streja D. Associations between inflammatory markers, traditional risk factors, and complications in patients with type 2 diabetes mellitus / D. Streja, P. Cressey, S. Rabkin // J. Diabetes Complications. - 2003. - Vol.17, №3. - P.120-127. 44. Prapulla D. Gingival Crevicular Fluid VEGF Levels in Periodontal Health and Disease / D. Prapulla, P. Sujatha, A. Pradeep // J. Periodontol. - 2007. - Vol.78, №9. - P. 1783-1787. 45. Vascular endothelial growth factor (VEGF) levels of gingiva and gingival crevicular fluid in diabetic and systemically healthy periodontitis patients / E. Sakalliglu, E. Aliyev, M. Lutfioglu [et al.] // Clin. Oral Investig. - 2007. - Vol.11, №2. - P. 115-120. 46. Expression of vascular endothelial growth factor in human periodontal tissues: comparison of healthy and diabetic patients / F. Unlu, G. P. Gurdal, M. Hekimgil [et al.] // J. Periodontol. - 2003. - Vol.74, №7. - P.181-187. 47. VEGF activation of protein kinase C stimulates occludin phosphorylation and contributes to endothelial permeability / N.S. Harhaj, E.A. Felinski, E.B. Wolpert [et al.] // Invest. Ophthalmol. Visual Sci. - 2006. - Vol.47, №11. - P. 5106-5115. 48. Vascular endothelial growth factor in gingival tissues and crevicular fluids of diabetic and healthy periodontal patients / P. Guneri, F. Unlu, B. Yesilbek [et al.] // J. Periodontol. - 2004. - Vol.75, №1. - P. 91-97. 49. Pradhan S. Interrelationship between diabetes and periodontitis: a review / S. Pradhan, K. Goel // J. Nepal. Med. Assoc. - 2011. - Vol.51, №183. - P. 144-153. 50. Efficacy of periodontal treatment on glycaemic control in diabetic patients: A meta-analysis of interventional studies / L. Darr, J.N. Vergnes, P. Gourdy, M. Sixou // Diabetes Metab. - 2008. - Vol.34, №5. - P. 497-506. 51. Ritchie C.S. Mechanistic links between type 2 diabetes and periodontitis / C.S. Ritchie // J. Dent. - 2009. - Vol.37, №8. - P. 578-579. 52. Periodontitis and diabetes: a two-way relationship / P.M. Preshaw, A.L. Alba, D. Herrera [et al.] // Diabetologia. - 2012. - Vol.55, №1. - P. 21-31. 53. Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study / N. Rathnayake, S. Akerman, B. Klinge [et al.] // J. Clin. Periodontol. - 2013. - Vol.40, №2. - P. 140-147. 54. Cafiero C. Predictive, preventive, personalised and participatory

- periodontology: "the 5Ps age" has already started / C. Cafiero, S. Matarasso // EPMA J. - 2013. - Vol.4, №1. - P. 16. 5.Salivary interleukin-6, matrix metalloproteinase-8, and osteoprotegerin in patients with periodontitis and diabetes / P.P. Costa, G.L.Trevisan, G.O. Macedo [et al.] // J. Periodontol. - 2010. - Vol.81, №3. - P.384-391. 6.Critical analysis of biomarkers in the current periodontal practice / S.V. Khiste, V. Ranganath, A.S. Nichani, V. Rajani // J. Indian Soc. Periodontol. - 2011. - Vol.15, №2. - P. 104-110. 57.Relationship between crevicular aspartate aminotransferase levels and periodontal disease progression / R.J. Oringer, T.H. Howell, M.L. Nevins [et al.] // J. Periodontol. - 2001. - Vol.72, №1. - P. 17-24. 58.Sheth T.S. Analysis of aspartate aminotransferase in gingival crevicular fluid: A study with initial therapy / T.S. Sheth, S.J. Verma // J. Indian Soc. Periodontol. - 2011. - Vol.15, №3. - P. 235-239. 59.Parameters of oxidative stress in saliva from diabetic and parenteral drug addict patients / C. Arana, A. Cutando, M. Ferrera [et al.] // J. Oral Pathol. Med. - 2006. - Vol.35, №9. - P. 554-559. 60.Lipid peroxidation levels, total oxidant status and superoxide dismutase in serum, saliva and gingival crevicular fluid in chronic periodontitis patients before and after periodontal therapy / D. Wei, X.L. Zhang, Y.Z. Wang [et al.] // Aust. Dent. J. - 2010. - Vol.55, №1. - P. 70-78. 61.Salivary antioxidants in patients with type 1 or type 2 diabetes and inflammatory periodontal disease: a case-control study // P. G?m??, N. Buduneli, S. Cetinkalp [et al.] // J. Periodontol. - 2009. - Vol. 80, №9. - P. 1440-1446. 62.Superoxide dismutase enzyme and thiol antioxidants in gingival crevicular fluid and saliva / S. Karim, P.K. Pratibha, S. Kamath [et al.] // Dent. Res. J. - 2012. - Vol.9, №3. - P. 266-272. 63.Gowri P. Evaluation of Total Antioxidant Capacity of Saliva in Type 2 Diabetic Patients with and without Periodontal Disease: A Case-Control Study / P. Gowri, T. Biju, R. J. Saurabh // N. Am. J. Med. Sci. - 2013. - Vol.5, №1. - P. 51-57. 64.Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in pregnant women with chronic periodontitis / F.A. Akalin, E. Baltacio?lu, A. Alver, E. Karabulut // J. Periodontol. - 2009. - Vol.80, №3. - P. 457-467. 65.Characterization of the antioxidant profile of human saliva in periimplant health and disease / S. Liskmann, T. Vihalemm, O. Salum [et al.] // Clin. Oral Implants Res. - 2007. - Vol.18, №1. - P. 27-33. 66.Superoxide dismutase activity in gingiva in type-2 diabetes mellitus patients with chronic periodontitis / F.A. Akalin, E. I?iksal, E. Baltacio?lu [et al.] // Arch. Oral Biol. - 2008. - Vol.53, №1. - P. 44-52. 67.Salivary proteomics in biomedical research / A. Zhang, H. Sun, P. Wang, X. Wang // Clin. Chim. Acta. - 2013. - Vol.415, №3. - P. 261-265. 68.Defining salivary biomarkers using mass spectrometry-based proteomics: a systematic review / S.K. Al-Tarawneh, M.B. Border, C. Dibble, S. Bencharit // OMICS. - 2011. - Vol.15, №6. P. - P. 353-361. 69.Proteomic analysis of the saliva: a clue for understanding primary from secondary Sj?gren's syndrome? / C. Baldini, L. Giusti, L. Bazzichi [et al.] // Autoimmun. Rev. - 2008. - Vol.7, №3. - P. 185-191. 70.Gorr S.-U. Antimicrobial peptides in periodontal innate defense / S.-U. Gorr // Front. Oral Biol. - 2012. - № 15 - P. 84-98. 71.Ramsey M.M. Polymicrobial interactions stimulate resistance to host innate immunity through metabolite perception / M.M. Ramsey, M. Whiteley // Proc. Natl Acad. Sci. USA. - 2009. - Vol.106, №5. - P. 1578-1583. 72.Зубачик В.М. Місцева гуморальна протибактеріальна резистентність у хворих на генералізований пародонт / В.М. Зубачик, М.В. Ліснічук, Г.О. Потьомкіна // Соврем. стоматол. - 2009. - №1. - С. 38-42. 73.Shilpashree H. S. Evaluation of salivary immunoglobulin A levels in tobacco smokers and patients with recurrent aphthous ulcers / H. S. Shilpashree, S. Sarapur // J. Natl. Sci. Biol. Med. - 2012. - Vol.3, №2. - P. 177-181. 74.Saluja R. Determination of levels of salivary IgA subclasses in patients with minor recurrent aphthous ulcer / R. Saluja, A. Kale, S. Hallikerimath // J. Oral Maxillofac. Pathol. - 2012. - Vol.16, №1. - P. 49-53. 75.Saliva: more than just a factor in oral health / A.van Nieuw Ameronpn, E.C. Veerman, H.S. Brand // Ned. Tijdschr. Tandheelkd. - 2006. - Vol.113, № 5. - P. 176-181. 76.Saliva composition and functions: a comprehensive review / P.V. de Almeida, A.M. Gregio, M.A. Machado [et al.] // J. Contemp. Dent. Pract. - 2008 - Vol. 9, №3. - P. 72-80. 77.Impaired Histatin-5 Levels and Salivary Antimicrobial Activity against C. albicans in HIV Infected Individuals / S.A. Jr. Khan, P.L. Fidel, A.A. Thunayyan // J. AIDS Clin. Res. - 2013. - Vol.4, № 193. pii: 1000193.
- 78.Изменение кислотно-основного равновесия в полости рта под влиянием местного лечения у больных пародонитом и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Е. В. Битюкова, В.А. Румянцев, К.А. Коротеев [и др.] // Стоматология для всех. - 2008. - № 3. - С. 10-14. 79.Dental plaque pH and microorganisms during hyposalivation / L. Eliasson, A. Carlen, A. Almstahl [et al.] // J. Dent. Res. - 2006. - Vol.85, №4. - P.334-338. 80.Study of the buffering capacity, pH and salivary flow rate in type 2 well-controlled and poorly controlled diabetic patients / M.J. Bernardi, A. Reis, A.D. Loguercio [et al.] // Oral Health Prev. Dent. - 2007. - Vol.5, № 1. - P. 73-78. 81.Lactobacillus species in supragingival plaque in subjects with hyposalivation / A. Almstahl, A. Carl?n, L. Eliasson, P. Lingstrom // Arch Oral Biol. - 2010. - Vol.55, №3. - P. 255-259. 82.Adherence to Streptococci Facilitates Fusobacterium nucleatum Integration into an Oral Microbial Community / X. He, W. Hu, C. W. Kaplan [et al.] // Microbial Ecology. - 2012. - Vol. 63, Iss.3. - P. 532-354. 83.Factors affecting the prevalence of yeasts in the oral cavity of patients with diabetes mellitus / A.R. Khosravia, S. Yarahmadib, M. Baiata [et al.] // J. Med. Mycol. - 2008. - Vol. 18, Iss. 2. - P. 83-88. 84.Microflora and periodontal disease / L. Scapoli, A. Girardi, A. Palmieri [et al.] // Dent. Res J. - 2012. - Vol.9, Suppl 2. - P. 202-206. 85.Huang R. Bacterial interactions in dental biofilm / R. Huang, M. Li, R. L. Gregory // Virulence. - 2011. - Vol.2, №5. - P. 435-444. 86.Bacterial interactions in dental biofilm development / K. Hojo, S. Nagaoka, T. Ohshima, N. Maeda // J. Dent. Res. - 2009. - Vol.88, №11. - P. 982-990. 87.Roles of Salivary Components in Streptococcus mutans Colonization in a New Animal Model Using NOD/SCID.e2f1-/- Mice / T. Ito, T. Maeda, H. Senpuku // PLoS One. - 2012. - Vol.7, №2. - e 32063. 88.Prevalence and antifungal resistance profile of Candida spp. oral isolates from patients with type 1 and 2 diabetes mellitus / R.M. Bremenkamp, A.R. Caris, A.O. Jorge [et al.] // Arch. Oral Biol. - 2011. - Vol.56, №6. - P. 549-555. 89.Candida Colonization on the Denture of Diabetic and Non-diabetic Patients / M.H. Lotfi-Kamran, A.A. Jafari, A. Falah-Tafti [et al.] // Dent. Res. J. - 2009. - Vol. 6, №1. - P. 23-27. 90.Structural and functional salivary disorders in type 2 diabetic patients / C. Carda, N. Mosquera-Lloreda, L. Salom [et al.] // Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal. - 2006. - Vol.11, №4. - P. 309-314. 91.Comparative study of the concentration of salivary and blood glucose in type 2 diabetic patients / A.C. Vasconcelos, M.S. Soares, P.C. Almeida, T.C. Soares // J. Oral Sci. - 2010. - Vol. 52, №2. - P. 293-298. 92.Gorr S.U. Antimicrobial peptides and periodontal disease // S.U. Gorr, M. Abdolhosseini // J. Clin. Periodontol. - 2011. - Vol.38, Suppl.11. - P. 126-141. 93. Rautemaa R. Oral candidosis - clinical challenges of a biofilm disease / R. Rautemaa, G.Ramage // Crit. Rev. Microbiol. - 2011. - Vol.37, №4. - P. 328-336. 94. Williams D. Pathogenesis and treatment of oral candidosis / D. Williams, M. Lewis // J. Oral Microbiol. - 2011. - Vol. 3, Suppl. - P. 10-14. 95.Dental caries and salivary alterations in Type I Diabetes / K. Rai, A.M. Hegde, A. Kamath, S. Shetty // J. Clin. Pediatr. Dent. - 2011. - Vol.36, №2. - P.181-184. 96.Dental caries in diabetes mellitus: role of salivary flow rate and minerals / M. Jawed, S.M. Shahid, S.A. Qader, A. Azhar // J. Diabetes Complications. - 2011. - Vol.25, №3. - P. 183-186. 97. Dental caries increments and related factors in children with type 1 diabetes mellitus / J. Siudikiene, V. Machiulskiene, B. Nyvad [et al.] // Caries Res. - 2008. - Vol.42, №5. - P. 354-362.

**ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ И
ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ЭКВИВАЛЕНТЫ
ПОРАЖЕНИЯ ПАРОДОНТА И СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА ПРИ САХАРНОМ
ДИАБЕТЕ**

**А.В.ТКАЧУК, А.А.ГАЛАГДИНА, С.С. ТКАЧУК,
В.Ф.МЫСЛИЦКИЙ**

Резюме. Проанализированы современные данные относительно механизмов поражения пародонта и слизистой оболочки полости рта у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: сахарный диабет, пародонт, слизистая оболочка ротовой полости.

**PATHOBIOCHEMICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL
EQUIVALENTS OF PERIODONTAL AND ORAL
MUCOSA LESIONS IN CASE OF DIABETES
MELLITUS**

O.V. Tkachuk, A.A. Galagdina, S.S. Tkachuk, V.F. Myslytskyi

Abstract. Up to-date concerning a mechanisms of periodont and oral mucosa destruction in patients with diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, periodont, oral mucosa.

Bukovina State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.231-2236.

Надійшла до редакції 20.09.2014

Рецензент – доц. Н.Б. Кузняк

© *O.V. Tkachuk, A.A. Galagdina, S.S. Tkachuk,*

В.Ф. Мислицький, 2014

УДК 616.5 - 022

С.О. Якобчук,

А.Г. Іфтодій,

Т.В. Антонюк,

В.Б. Рева

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ІНФЕКЦІЇ ШКІРИ І М'ЯКИХ ТКАНИН

Ключові слова: рана, інфекція,
інфекційний процес.**Резюме.** В оглядовій статті наведені дані літератури про інфекційні процеси шкіри та м'яких тканин. Обговорюються проблеми класифікації, етіології, патогенезу і мікробіології гнійних ран та їх вмісту.

Рана - механічне порушення цілісності шкіри, підшкірно-жирової клітковини, слизових оболонок, внутрішніх органів з розвитком місцевих, регіонарних та загальних порушень життєдіяльності. Найбільші труднощі хірурги мають при лікуванні інфікованих ран [5, 12, 24]. До нині хірургічні інфекції шкіри і м'яких тканин залишаються тим розділом хірургії, на який недостатньо уваги звертають фахівці як поліклінічної, так і стаціонарної ланки [8]. Про значущість проблеми хірургічної інфекції шкіри і м'яких тканин свідчить факт, що в структурі первинного звернення до хірурга їх частота сягає 70%. Частота хірургічних інфекцій м'яких тканин (післяопераційні нагноєння, пост-ін'єкційні ускладнення і т.д.) у структурі нозокоміальних сягає 36% [15]. Інфекції шкіри та м'яких тканин - найбільш часта причина звернення пацієнтів за хірургічною допомогою. Доказом важливості цієї проблеми є факт, що летальність при таких захворюваннях як некротичні інфекції сягає 50 і більше відсотків [7].

Беручи до уваги етіологію, можна відзначити, що інфекції шкіри і м'яких тканин можуть бути як самостійним захворюванням, так і наслідком механічних ушкоджень, хірургічних маніпуляцій і викликаються широким спектром бактеріальних мікроорганізмів. Виявлення їх не викликає особливих труднощів для практичного лікаря. Набагато рідше подібні інфекції виникають спонтанно, і в таких випадках часто виникають проблеми своєчасних діагностики та лікування [1, 2, 3, 7].

З точки зору етіології, інфекції шкіри і м'яких тканин є звичайно бактеріальними, і в багатьох випадках, полімікробними [5]. Бактерії, які найбільш часто беруть участь у процесі - це *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. (*Streptococcus pyogenes* і в меншій мірі - стрептококи груп В, С і G), ентеробактерії та анаеробні мікроорганізми (*Bacteroides* групи *fragilis* і *Clostridium* spp.). *S. aureus* є найбільш поширеним у більшості

випадків інфекцій шкіри та м'яких тканин [2, 3]. Ефективність лікування стафілококових інфекцій знижується внаслідок широкого розповсюдження в стаціонарах штамів, стійких до оксациліну / метициліну, які, окрім закономірної стійкості до бета-лактамних антибіотиків, часто характеризуються стійкістю до інших класів антибактеріальних препаратів, зокрема до аміноглікозидів, макролідів, лінкозамідів, фторхінолонів [1, 10]. Інфекції, викликані стійкими до оксациліну / метициліну штамми, мають велике медичне і соціальне значення, оскільки супроводжуються більш високою летальністю і вимагають великих матеріальних витрат на лікування [10].

Іншою актуальною проблемою є розповсюдження грамнегативних ентеробактерій (насамперед *E. coli* і *Klebsiella* spp.), стійких до цефалоспоринов у результаті продукції бета-лактамаз розширеного спектра. Частота виділення даних мікроорганізмів у нозокоміальних штамів цих мікроорганізмів стабільно перевищує 50%. У разі продукції бета-лактамаз розширеного спектру також знижується чутливість до аміноглікозидів і фторхінолонів [4]. Зростання антибіотикорезистентних штамів грамнегативної і грампозитивної флори, що відображає загальну тенденцію еволюції мікроорганізмів, а також є наслідком нераціонального використання антибактеріальних препаратів, викликає певні труднощі в лікуванні і негативно впливає на клінічні результати за наявності інфекції шкіри і м'яких тканин [2, 3, 23]. У виборі адекватної тактики лікування вагомим є знання анатомії м'яких тканин, рівень локалізації інфекції, що у сукупності з аналізом конкретної клінічної ситуації, урахуванням чинників ризику і знанням епідеміологічної ситуації дозволяє з високою часткою ймовірності визначити потенційного збудника і призначити адекватну раціональну емпіричну антибактеріальну терапію [12, 13, 15]. Суттєву допомогу у виборі

тактики лікування є застосування в клінічній практиці класифікації інфекції шкіри і м'яких тканин за ступенем тяжкості, за рівнем ураження, первинності і вторинності, а також як неускладнені та ускладнені [5, 11]. До первинних інфекцій відносять самостійні захворювання, вторинні - розвиваються на тлі іншого захворювання. Неускладнені інфекції, зазвичай, поверхневі (шкіра, підшкірна клітковина), що не вимагають великого за обсягом хірургічного втручання (фурункул і фурункулез, карбункул, гідраденіт, бешиха, целюліт, неускладнені абсцеси). Ускладнені інфекції втягують поверхневі і глибокі шкірні структури і часто вимагають проведення обширного хірургічного втручання. З хірургічної точки зору застосовується класифікація за анатомічним шаром. Некротичний целюліт: некроз вражає переважно шкіру і підшкірну клітинну тканину, не досягає м'язового або глибокого шару; некротичний фасціт: некроз вражає фасціальні утворення, насамперед поверхневу фасцію; піоміозит - формування абсцесів у товщі великих м'язів, розвивається внаслідок поширення інфекції з прилеглої кістки чи м'яких тканин або гематогенним шляхом; міонекроз: некроз вражає м'язові тканини. До ускладнених інфекцій належать вторинні - травматичні, укушені, післяопераційні рани, синдром діабетичної стопи, пролежні, трофічні виразки, опікові рани. Класифікувати інфекції шкіри та м'яких тканин можна як гострі, так і хронічні за мікробною етіологією [5, 6, 8, 12].

При визначенні діагнозу інфекції шкіри, м'яких тканин суттєвим є характер і поширеність гнійно-некротичного ураження (порушені структури: шкіри, підшкірної клітковини, глибокої фасції або м'язів).

Клінічна оцінка повинна базуватися на даних анамнезу, що передують інфекції (попередня травма, хірургічне втручання, антибіотикотерапія протягом попередніх тижнів, лікування стероїдами у великих дозах т. ін.); місцеві клінічні прояви (еритема, пухирі, гнійники, некротичні ділянки, вогнищеві ураження, крепітація, неприємний запах, наявність або відсутність болю та інш.) і загальні симптоми (синдром системної запальної відповіді, сепсис, метаболічні порушення); додаткові дослідження: променеві методи діагностики (рентгенівські дослідження, УЗД, комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія), аналіз крові, біохімія, у тому числі визначення креатинфосфокінази, кальцію, С-реактивного білка, прокальцітоніну [12]. Однак проведення таких додаткових досліджень не повинно бути затримкою початку лікування [2]. Слід пам'ятати, що хірургічне втручання - це

найкращий метод для діагностики рівня ураження. З метою диференційної діагностики проводять пункцію вогнища запалення [2, 12].

Мікробіологічна діагностика інфекцій шкіри і м'яких тканин передбачає дослідження біологічного матеріалу, отриманого з вогнища інфекції, а також досліджень крові при підозрі на генералізацію процесу [9]. Метою мікробіологічного дослідження рани є підтвердження або спростування припущення про наявність інфекційного процесу в рані, а в разі його наявності - виявлення домінуючого мікроорганізму для призначення адекватної антибактеріальної терапії. Враховуючи високу ймовірність колонізації мікроорганізмами шкіри і поверхні рани внаслідок потрапляння бактерій з навколишнього середовища або ендогенно, слід визнати, що виділення мікроорганізмів з рани є закономірністю [9, 22]. Отже, виявлення в рані мікроорганізмів повною мірою не може свідчити про наявність інфекції. Виникає проблема критерію інтерпретації результатів мікробіологічного дослідження. Найбільш важливим критерієм наявності інфекційного процесу в рані є клінічні ознаки. Виділення мікроорганізму (або асоціації мікроорганізмів) на тлі набряку, гіперемії ділянки рани при гострому процесі з великою ймовірністю свідчить про інфекцію. Набагато складніша ситуація виникає при хронічних вторинних ранах. При виділенні з рани мікроорганізму (зазвичай асоціації) на тлі недостатньо чіткої клінічної картини виникає проблема у визначенні основного етіологічного чинника [9]. У патогенезі ранових інфекцій основне значення мають високовірулентні мікроорганізми, що викликають додаткове ушкодження тканин та істотно уповільнюють репарацію ран. До таких мікроорганізмів відносять *S. aureus*, *S. pyogenes*, *P. aeruginosa* і ентеробактерії. При хронічних ранах ознакою інфекції та показанням для проведення антибактеріальної терапії слугує виділення *S. aureus* і *P. Aeruginosa* [22].

Викликає труднощі оцінка впливу на патогенез ранових інфекцій анаеробних мікроорганізмів. Так, за рекомендацією Американського товариства мікробіологів, недоцільно досліджувати відкриті рани на наявність анаеробних мікроорганізмів. Такі рани завжди контаміновані шкірними анаеробами і оцінити їх клінічне значення неможливо [20, 21]. Загально визнаним є дослідження на анаероби матеріалу, отриманого із закритих порожнин, інтраопераційних зразків і біоптатів. Водночас відомо, що багато анаеробів володіють детермінантами вірулентності і можуть викликати ушкодження тканин. Для діагностики анаеробних інфекцій суттєве значення

мають такі ознаки як зовнішній вигляд рани, запах і результати мікроскопії мазків, пофарбованих за Грамом [22, 23].

Якщо визнавати у патогенезі ранових інфекцій домінуванні тільки окремих високовірулентних мікроорганізмів, то при мікробіологічній діагностиці слід спрямувати зусилля на виділення й оцінку антибіотикочутливості цих патогенів [5, 10]. У такому разі кількісне визначення обсягів рани не є актуальним. При хронічних вторинних ранах за умови глибокої ішемії тканин можливе виділення різних асоціацій мікроорганізмів, що зумовлює труднощі у визначенні основного патогенного мікроорганізму, враховуючи ймовірність синергізму між мікроорганізмами в ушкоджених тканинах [9, 22]. У таких ситуаціях кількісне мікробіологічне дослідження ран певною мірою може слугувати орієнтиром у виділенні домінуючого мікроорганізму.

При проведенні кількісних мікробіологічних досліджень слід дотримуватися адекватного забору ранового матеріалу. Виходячи із загальних уявлень про патогенез ранових інфекцій, можна припустити, що клінічно найбільш важливі мікроорганізми будуть виділятися із зразків, отриманих у межах життєздатних тканин (у ділянці грануляційного валу). У таких зразках, у гнійних виділеннях і на поверхні ран, обсіменіння може бути різним. Тому при використанні кількісного мікробіологічного методу в динаміці, як критерій ефективності антибактеріальної терапії, необхідно дотримуватися однакової методики забору матеріалу. Основним недоліком кількісних досліджень є їх відносна працездатність і тривалість у часі. Дослідження передбачають проведення гомогенізації зразків, серійного розведення гомогенатів, їх висів на кілька чашок і подальший підрахунок колоній, що вирости [5, 10, 22].

Альтернативою можуть бути напівкількісні дослідження, засновані на візуальній оцінці щільності росту мікробної популяції після первинного посіву. Дослідження матеріалу, отриманого з гнійної рани та інтерпретація його результатів є однією з найбільш складних проблем клінічної мікробіології. Успіх багато в чому залежить від способу отримання матеріалу та його транспортування [5, 14].

Інтактні шкірні покриви людини є нездоланною перешкодою для мікроорганізмів. Вирішальним у розвитку інфекції шкіри і м'яких тканин є місцева і загальна антибактеріальна резистентність макроорганізму [2, 22, 23]. Від проникнення мікробів через шкіру організм оберігають захисні чинники. Роговий шар шкіри має значну щільність і є міцним. Постійно відбувається злущування верхніх

шарів епідермісу і механічне видалення мікроорганізмів [2]. Шкіра і бактеріальна клітина мають позитивний електричний заряд, що також сприяє видаленню мікроорганізмів з поверхні епідермісу. На ріст і розмноження мікроорганізмів несприятливо впливає висока концентрація іонів водню (рН 3,5-6,7), бактерицидну, бактеристатичну властивість мають секрети потових і сальних залоз. Необхідний біохімічний склад і кількість секрету регулюються центральною і вегетативною нервовою системою, ендокринними залозами, печінкою, кишечником та іншими органами. Бактерицидна функція шкіри знижується внаслідок широкого, нераціонального застосування антибіотиків, що сприяє витісненню нормальної мікрофлори з організму і зводить нанівець її антагоністичну дію на патогенні мікроорганізми, що є поштовхом до посиленого розмноження останніх на шкірі і слизових оболонках [8]. Через порушення цілісності та функції епідермісу створюються умови для проникнення мікроорганізмів у глибокі тканини. "Вхідними воротами" для інфекції є мікротравми шкіри, що виникають через мацерацію і різке стоншення рогового шару. Неприятливими чинниками є переохолодження та перегрівання організму, що негативно впливає на обмінні процеси у шкірі. Основними збудниками піодермії є золотистий стафілокок і піогенні стрептококи. Інфекційний процес призводить до додаткового ушкодження тканин і суттєво гальмує репарацію, до того ж, виникає ризик розповсюдження інфекції [18]. До бактерій з доведеною етіологічною значимістю, які здатні викликати ушкодження тканин, насамперед відносять *S. pyogenes* та *S. aureus*. Ці мікроорганізми здатні продукувати низку чинників вірулентності (насамперед токсини і гідролітичні ферменти), опосередковуючи інвазію тканин і їх некротичні ураження [18]. Бактерії здатні викликати виражені інфекції навіть на тлі незначних мікротравм шкіри [12]. *Staphylococcus aureus* - серйозна проблема, оскільки цей мікроорганізм є одним з найбільш поширених збудників багатьох інфекцій шкіри і м'яких тканин. Нині широкого поширення набули штами *S. aureus* з множинною стійкістю до антибіотиків, який в останні роки виділяють у пацієнтів з позалікарняними інфекціями, передусім шкіри і м'яких тканин. Дані штами генетично і фенотипічно відрізняються від нозокоміальних, мають високу вірулентність за рахунок продукції низки екзотоксинів [4, 8, 23]. Інфекції, викликані цими мікроорганізмами є важкими і мають ускладнений перебіг. Ці інфекції найбільш часто діагностують у пацієнтів з обтяженим анамнезом та асоціюються з неефек-

тивністю лікування бета-лактамами антибіотиками, рецидивуючим перебігом, формуванням абсцесів, флегмон, глибоких некрозів за відсутності певних чинників (травми, імуносупресія). *P. aeruginosa* і представники сімейства *Enterobacteriaceae* також здатні викликати інфекцію м'яких тканин, однак для цього потрібні значне попереднє ушкодження тканин і масивне інфікування. При інфекціях шкіри і м'яких тканин часто виділяють *Enterococcus* spp., в основному *Enterococcus faecalis*, а також стафілококи. Зазначені види бактерій переважно виділяють у складі різних асоціацій і практично ніколи у вигляді монокультури. Тому ствердження про самостійну етіологічну роль цих мікроорганізмів при інфекціях шкіри і м'яких тканин, а також кісток і суглобів є сумнівним [4, 5].

Складним питанням є визначення впливу на патогенез ранових інфекцій анаеробних мікроорганізмів. Багато анаеробів (*Prevotella*, *Porphyromonas* spp., *Bacteroides*, *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Clostridium* spp.) володіють детермінантами вірулентності і можуть викликати ушкодження тканин [3, 6]. Однак для прояву патогенного потенціалу анаеробів окрім механічного ушкодження шкіри і більш глибоких структур, потрібні додаткові умови. Для збудників газової гангрени (міонекрозу) і подібних захворювань (*C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. histolyticum*, *C. bifermentans* і ряду інших) необхідне різке зниження оксигенації тканин, пов'язане з травмами, операційними втручаннями, порушенням кровопостачання [6, 11, 12].

Для інфекцій, які вражають тільки шкіру, характерна обмеженість видового складу збудників, в основному це *S. aureus* і *S. Pyogenes* [8, 13]. Інфекції шкіри та підшкірної клітковини переважно також викликаються *S. aureus* і *S. pyogenes*, однак реально зростає роль і грамнегативних бактерій (*P. aeruginosa* і *Enterobacteriaceae*). Інфекції шкіри, підшкірної клітковини, фасцій і м'язів, а також інфекції, що вражають кістки і суглоби, викликаються багатьма збудниками. Поряд з мікроорганізмами, які вражають більш поверхневі відділи, як етіологічні агенти можуть бути різні анаеробні бактерії [13, 20]. У межах перерахованих анатомічних утворень, окрім типових клінічних форм інфекцій (флегмони, абсцеси та ін.), розвиваються некротичні форми інфекцій, що характеризуються вкрай тяжким перебігом [23]. Некротичні фасциїт і целюліт можуть бути викликані єдиним збудником - *S. pyogenes*, або асоціаціями грампозитивних і грамнегативних аеробних і анаеробних мікроорганізмів (*Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp.,

Streptococcus spp., *Staphylococcus* spp., *Enterobacteriaceae*). Є труднощі стосовно клінічної диференціації стрептококових і полімікробних некротизуючих інфекцій. Полімікробна етіологія найбільш імовірна при розвитку інфекції через чотири - п'ять діб після травми або операції, особливо на фоні попередньої антибактеріальної терапії [15, 16]. При полімікробній етіології зазвичай відзначають газоутворення в тканинах, що не характерно для стрептококових інфекцій. Інфекційний міонекроз викликають *C. perfringens*, *C. novyi*, *C. septicum*, *C. histolyticum*, *C. bifermentans* і ряд інших. Вищенаведені мікроорганізми здатні викликати також некротизуючі інфекції підшкірної клітковини (целюліти). Певною своєрідністю етіологічної структури характеризуються інфекції, що розвиваються на тлі трофічних порушень, а також зумовлені укусами людини і тварин [24]. При інфекціях, що розвиваються на тлі трофічних порушень, у біопаті рани практично постійно виділяються асоціації анаеробів і аеробів, найбільш часто - *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp. (*B. fragilis*), *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Enterobacteriaceae* і *P. Aeruginosa* [17, 19]. Укуси собак супроводжуються інфекційним ускладненням приблизно в 20% випадків, кішок - до 30-50%, людини - 70-80%. Домінуюча етіологічна роль належить природним мікроорганізмам ротової порожнини ссавців - *Peptostreptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Pasteurella multocida* та іншим мікроорганізмам. Характерно, що мікробіологічні дослідження інфікованих ран постійно демонструють їх полімікробний характер [4, 9, 24]. При надходженні пацієнта з укусами тварин слід вирішити питання про необхідність антирабійної вакцинації.

Більш ніж у 60% випадків хірургічні інфекції ран викликають сім видів бактерій: 19% - *Escherichia coli*, 18,3% - *Staphylococcus aureus*, 8,8% - *Proteus* spp., 8,7% - *Pseudomonas aeruginosa*, 3,9% - *Bacteroides* spp., 2,6% - *Streptococcus* spp., 1,1% - *Clostridium perfringens* [9, 21]. Інфекційні ускладнення в хірургічних стаціонарах розвиваються частіше в ділянці хірургічного розтину [16]; також не варто забувати про післяін'єкційні, катетер-асоційовані інфекції та гнійні ускладнення, які часто зустрічаються при формуванні пролежнів.

Отже, клінічні та мікробіологічні дослідження доводять, що: 1) інфекції шкіри та м'яких тканин зазвичай є бактеріальними, 2) переважає полімікробність гнійних ран, 3) має місце широке розповсюдження стійких до антибіотиків штамів мікроорганізмів.

Література. 1. Біляєва О. О. Рациональна профілактика гнійно-септичних ускладнень з ураженням м'яких тканин в амбулаторно-поліклінічних умовах / О. О. Біляєва, Н. П. Коржик, О. М. Миронов // Клін. хірургія. - 2011. - № 8. - С. 49. 2. Бурковський М.І. Оцінка стадії розвитку гнійно-запального процесу за показником індексу лейкоцитарної активності / М.І. Бурковський, В.В. Петрушенко, Л.О. Хлоп'юк // Укр. ж. хірургії. - 2012. - № 2(17). - С. 109-114. 3. Вільцанюк О.А. Нові підходи до профілактики нагноєння післяопераційної рани / О.А. Вільцанюк, Р.А. Лутковський, М.О. Хуторянський // Експериментальні дослідження. - 2011. - № 4(49). - С. 22-25. 4. Вільцанюк О.А. Характеристика збудників гнійно-запальних процесів м'яких тканин та післяопераційних гнійних ускладнень у хворих загально-хірургічного стаціонару / О.А. Вільцанюк, М.О. Хуторянський // Питання хірургічної інфекції та антибіотикотерапії. - 2012. - № 2(53). - С. 84 - 88. 5. Волков А.О. Мікрофлора гнійних ран та сучасні підступи щодо застосування антисептиків в хірургічній практиці. Огляд літератури / А.О. Волков, Г.М. Большакова // Annals of Mechnikov Institute. - 2009. - № 2. - С. 19-23. 6. Герасимчук П.О. Особливості клінічного перебігу та хірургічного лікування анаеробної неклостридіальної інфекції у хворих на цукровий діабет / П.О. Герасимчук, Р.Я. Кушнір // Укр. ж. хірургії. - 2009. - № 4. - С. 34 - 36. 7. Герич І.Д. Гнійна хірургічна інфекція м'яких тканин: що змінилося за 19 років незалежності України? / І.Д. Герич, А.С. Барвінська, В.А. Мельников // Вісн. Вінниць. нац. мед. уні-ту. - 2010. - № 14 (1). - С. 144-149. 8. Гостищев В. К. Інфекція в хирургии. Руководство для врачей / Гостищев В. К. - "ГЭОТАР" - Медицина, 2007. - 271 с. 9. Гринюк С.В. Особливості проведення бактеріального контролю за післяопераційними ускладненнями ран у хірургічних хворих / С.В. Гринюк, Н.Ю. Лебединська // Клін. медицина. - 2011. - № 1. - С. 1-3. 10. Дяченко В. Ф. Антибіотико-резистентність збудників гнійно запальних ускладнень в амбулаторній хірургії / В. Ф. Дяченко, Ю. А. Ягинюк, А. М. Марющенко // Annals of Mechnikov Institute. - 2009. - № 2. - С. 50-52. 11. Ершова А.К. О применении препарата "Бетадин" в хирургической практике / А.К.Ершова // Рус. мед. ж. - 2011. - № 16. - С. 999-1001. 12. Жадинский А.Н. Лечение гнойных ран в первой фазе раневого процесса / А.Н. Жадинский, Н.В. Жадинский // Укр. ж. хірургії. - 2012. - № 2(17). - С. 69-73. 13. Луцевич О.Э. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / О.Э. Луцевич, О.Б. Тамразова, А.Ю. шикунова // Хирургия. - 2011. - №5. - С. 72 - 77. 14. Применение препарата "Бетадин" в лечении инфицированных ран. / В.В. Михальский, С.В. Горюнов, А.Е. Богданов, та ін. // Рус. медицинский ж. Хирургия. Урология - 2010, т.18. - № 29., 1780-1788. 15. Савельев В. С. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей, русские национальные рекомендации / Савельев В. С. - ООО "Компания БОРТЕС" ПК "БЛОК НОУТ", 2009. - 91 с. 16. Салманов А.Г. Значення мікробної контамінації рани в розвитку інфекції в області хірургічного втручання / А.Г. Салманов // Укр. ж.

екстремальної медицини імені Г.О. Можасєва. - 2008. - № 1. - С. 6 - 8. 17. Салманов А.Г. Оптимізація епідеміологічного нагляду за післяопераційними інфекціями / А.Г. Салманов / // Укр. ж. клінічної та лабораторної медицини. - 2008. - № 1. - С. 3 - 8. 18. Сипливый В.А. Хирургический сепсис: современные подходы к оценке тяжести / В.А. Сипливый, С.В. Гринченко, А.В. Береснев // Укр. ж. хірургії. - 2009. - № 1. - С. 121-124. 19. Assessment of pain / Н. Breivik, P.C. Borchgrevink, S.M. Allen [et al.] // British Journal of Anaesthesia. - 2008. - Vol. 101, № 1. - P. 17-24. 20. Bergan J. Venous ulcers / J. Bergan, C. Shortell // Elsevier Academic Press publications. - 2007. - Vol. 2, № 9. - P. 105-112. 21. Clarke J. Acute wound closure / J. Clarke // Nurs Stand. - 2006. - Vol. 21, № 2. - P. 59. 22. Ki V. Bacterial skin and soft tissue infections in adults: a review of their epidemiology, pathogenesis, diagnosis, treatment and site of care. / V. Ki, C. Rotstein // Can J. Infect. Dis. Med. Microbiol. - 2008. - № 19(2). - P. 173-184. 23. Kinney K.K. Treatment of infections caused by antimicrobial-resistant Gram-positive bacteria. // Am. J. Med. Sci. - 2010. - № 340(3). - P. 209-217. 24. Severity assessment of skin and soft tissue infections: cohort study of management and outcomes for hospitalized patients / C. Marwick, J. Broomhall, C. McCowan [et al.] // J. Antimicrob. Chemother. - 2011. - №66(2). - P. 387-397.

ИНФЕКЦИИ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

С.А. Якобчук, А.Г. Ифтодий, Т.В. Антонюк, В.Б. Рева

Резюме. В обзорной статье представлены литературные данные об инфекционных процессах кожи и мягких тканей. Обсуждаются проблемы классификации, этиологии, патогенеза и микробиологии гнойных ран и раневого содержания.

Ключевые слова: рана, инфекция, инфекционный процесс.

INFECTIONS OF SKIN AND SOFT TISSUE

S.A. Yakobchuk, A.G. Iftodii, T.V. Antonyuk, V.B. Reva

Abstract. The review of the published data on infectious processes of the skin and soft tissues are presented in the article. The problems of classification, aetiology, pathogenesis, and microbiology of the wounds and their contents are discussed.

Key words: wound infection, infection.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49).-P.237-241.

Надійшла до редакції 15.09.2014

Рецензент – проф. Ф.В. Гринчук

© С.О. Якобчук, А.Г. Ифтодий, Т.В. Антонюк, В.Б. Рева, 2014

УДК 616:33 - 006. 66 - 333:579. 835. 12 - 085

А.А. АвраменкоНиколаевский Национальный
Университет им. В.А. Сухомлинского,
Центр прогрессивной медицины и
реабилитации "Rea+Med"**СЛУЧАЙ ОБРАЗОВАНИЯ
НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ФОРМЫ
РАКА ВЕРХНЕЙ ТРЕТИ ТЕЛА -
КАРДИАЛЬНОГО ОТДЕЛА ЖЕЛУДКА
ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ СТАНДАРТНОЙ
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ
АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ**

Ключевые слова: стандартная последовательная антихеликобактерная терапия, ингибиторы протонной помпы, недифференцированная форма рака желудка.

Резюме. Был проанализирован случай быстрого развития недифференцированной формы рака верхней трети тела - кардиального отдела желудка у мужчины 60 лет после проведения стандартной последовательной антихеликобактерной терапии, где базовым препаратом являлся ингибитор протонной помпы - пантопразол. Было выяснено, что недифференцированная форма рака данных отделов желудка возникла через 2 месяца после окончания курса лечения на фоне хронического психоэмоционального стресса.

В последнее время на различных конференциях, посвящённых лечению хронического неатрофического гастрита и язвенной болезни, всё больше звучат критические замечания по поводу серьёзных побочных эффектов ингибиторов протонной помпы (ИПП): при снижении уровня кислотности нарушается процесс переваривания белков, снижается процесс денатурации потенциально иммуногенных белков, нарушается процесс абсорбции железа, кальция и витамина B12, ухудшается процесс инактивации потенциально патогенных микроорганизмов, поступающих per os; длительный приём ИПП приводит к увеличению переломов бедра более чем на 30%; повышает риск развития в кишечнике *Clostridium difficile* - инфекции в 2 раза, а также повышает риск рецидива *Clostridium difficile* - инфекции на 42% (у пожилых людей - на 86%; у детей использование препаратов данной группы увеличивает риск развития острого инфекционного гастроэнтерита более чем в 2 раза; нарушение защитного кислотного барьера при применении ИПП сопровождается синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке; частое развитие на фоне приёма ИПП пневмонии, что отмечено как у взрослых, так и у детей; угнетение функции нейтрофилов [5, 9, 10]. Что касается главного вопроса - обладают ли ИПП при длительном приёме канцерогенным потенциалом за счёт стимуляции гипергастринемии, то мнения учёных разделились: одни утверждают, что такой потенциал однозначно отсутствует, другие - наоборот утверждают, что длительная гипергастринемия вызывает новообразования, которые происходят из

© А.А. Авраменко, 2014

ЕСL-клеток. ESL-клетки могут давать рост желудочным карциномам диффузного типа, частота которых постоянно увеличивается [8, 10]. Однако в доступной нам литературе мы не нашли исследований, посвящённых быстрому развитию недифференцированной формы рака при применении ингибиторов протонной помпы на фоне длительного психоэмоционального стресса. В этом смысле будет интересен случай из практики.

Больной К., 60 лет (по профессии - артист, руководитель труппы театра с 20 летним стажем), обратился 12.05.14 г. для консультации к врачу-гастроэнтерологу Центра прогрессивной медицины и реабилитации "Rea+Med" по поводу периодически появляющихся болей в эпигастриальной области и нарушения проходимости твёрдой пищи по пищеводу, снижения аппетита, тяжести в желудке после еды, а также потери веса (за 2 недели похудел на 15 кг).

При сборе анамнеза было выяснено, что уже 10 лет больной подвергается хроническому психоэмоциональному стрессу, связанному с болезнью жены (жена была четырежды прооперирована по поводу С-г молочных желез). При анализе данных амбулаторной карты № 346 было выяснено, что 18.12.13 г. из-за жалоб на постоянный дискомфорт в желудке после еды пациент проходил эзофагогастроуденоскопию (ЭГДС) в эндоскопическом кабинете городской больницы № 4, где ему был выставлен диагноз: "Застойная гастропатия. Недостаточность кардии" и было рекомендовано пройти рентгеноскопию желудка. Кроме того в условиях данной больницы 19.12.13 г. больному была проведена колоноскопия и

выставлен диагноз: "Патологии не выявлено".

13.01.14 г. в результате исследования "Гастропанель" выявлено повышение уровня пепсиногена II - 18,9 ?g/I (в норме 3 - 10?g/I), гастрин 17 (базального) - 31,1 pmoI/I (в норме 2 - 10 pmoI/I), антител к *H. pylori* - 172,4 ИФЕ (в норме 0 - 30 EIU).

22.01.14 г. пациент обратился к гастроэнтерологу той же больницы, который выставил диагноз: "Хронический гастрит с сохранённой секреторной функцией желудка, ассоциированный с *H. pylori*. ГЭРБ, диспептическая форма, эндоскопически негативная". Проиригнорировав рекомендаии эндоскописта по поводу проведения рентгеноскопии желудка и неправильно истолковав данные "Гастропанели", гастроэнтеролог назначил больному курс антихеликобактерной терапии по схеме:

I этап

- 1) Нольпаза - 40 мг - по 1таб. х 2 раза в день за 30 мин до еды - 5 дней;
- 2) Оспамокс - 1 гр - по 1 таб. х 2 раза после еды - 5 дней, затем

II этап

- 1) Нольпаза - 40 мг - по 1таб. х 2 раза в день за 30 мин до еды - 5 дней;
- 2) Фромилид - 500 мг - по 1 таб. х 2 раза после еды - 5 дней;
- 3) Орнидазол - 500 мг - по 1 таб. х 2 раза после еды - 5 дней;
- 4) Энтерожермина - 1 - 2 раза через 2 часа после еды, растворить на 100 мл воды, в течении приема антибиотиков.

После проведенного лечения улучшение в виде исчезновения дискомфорта в желудке продлилось 1 месяц, затем постепенно стал ухудшаться аппетит, а в первых числах мая 2014 года больной стал отмечать затруднение прохождения твёрдой пищи по пищеводу. 13.05.14 г. больному была проведена пошаговая внутрижелудочная рН-метрия, был выставлен диагноз: базальная гипоацидность выраженная субтотальная. Пациент был направлен на рентгеноскопию желудка в рентгенологическое отделение Николаевского областного онкологического диспансера, где ему 16.05.14 г. был выставлен диагноз: "С-г верхней трети тела и субкардиального отдела желудка" с рекомендацией пройти эзофагогастродуоденоскопию в условиях онкодиспансера. 19.05.14 г. была проведена ЭГДС и выставлен диагноз: "С-г верхней трети тела желудка с вовлечением кардии", гистологическое заключение биопсии № 9445 от 22.05.14 г.: "Недифференцированный С-г с распадом". Больной был прооперирован 05.06.14 г. (история

болезни № 3614/538). Окончательный диагноз исходя из гистологического исследования послеоперационного материала № 11633-53 и картины состояния органов брюшной полости во время операции: "Недифференцированный С-г верхней трети тела желудка и кардиального отдела ст. 2 рТЗ N0 M0 гр.2".

Данный случай объясним с точки зрения стаидности развития хронического гастрита типа В, влияния ИПП на формирование внутриклеточных "депо" НР-инфекции и влияния длительного психоэмоционального стресса на иммунную систему.

К 60 годам у больных хроническим хеликобактериозом наступает 3-я стадия развития хронического гастрита, которая характеризуется фактически полным переселением большой массы НР-инфекции со слизистой антрального отдела желудка на слизистую тела желудка и активной нейтрализацией бактериями вырабатываемой париетальными клетками соляной кислоты, что приводит к снижению уровня кислотности. Это подтверждают данные "Гастропанели": высокий уровень антител к *H.pylori*; повышение уровня гастрин 17 и пепсиногена II типа, который активируется при рН 3,2-3,6, говорят о низком уровне кислотности, а также данные рН-метрии [2]. Под воздействием ИПП НР-инфекция сначала переходит в неактивную (коккообразную) форму [11], а на 3-5-е сутки адаптируется к повышению рН желудочного сока, что позволяет хеликобактерной инфекции быстрее размножиться [3] и проникать внутрь париетальных клеток, формируя внутриклеточное "депо" НР-инфекции в подавляющем проценте случаев в средней - верхней трети тела желудка по малой кривизне [4].

Хронический психоэмоциональный стресс негативно влияет на иммунную систему человеческого организма, вызывая иммуносупрессию [2]. Ослабленный иммунитет постепенно теряет контроль над той частью мутагенных клеток, которые неизбежно образуются при митозе. Нагрузку на иммунитет увеличивает и внутриклеточное расположение НР-инфекции, которая негативно влияет на генетический код париетальной клетки (внутриклеточное расположение бактерий и вирусов расценивается как предраковое состояние) [1, 2]. Но самую большую нагрузку оказывает действие ИПП, так как блокируя выработку соляной кислоты париетальными клетками, они вызывают гипегастринемия и усиливают трофическое действие гастрин 17, что резко увеличивает абсолютное количество "бракованных" клеток при митозе нормальных клеток, а

также стимулирует размножение уже изменённых клеток при атрофии, толстокишечной метаплазии и дисплазии. Нарастающая нагрузка, с нашей точки зрения, приводит к полной потере контроля со стороны иммунитета и формированию раковой опухоли.

Таким образом, данный случай ещё раз подтверждает необходимость активного внедрения в практику эндоскопистов и гастроэнтерологов приказа № 271 МЗ Украины от 13.06. 2005 года, регламентирующего перечень исследований, который обязательно должен проводиться пациентам с хроническим гастритом: рН-метрия, эзофагогастроуденоскопия, тестирование на НР-инфекцию и позональное гистологическое исследование слизистой желудка [7]. Однако самой главной проблемой остаются шаблонные схемы лечения гастропатологии, в которых ведущую роль играют ИПП, и невозможность определить ту черту, ту узкую грань, когда иммунитет ещё сможет противодействовать онкопатологии, а когда - уже нет. Единственным выходом из положения, с нашей точки зрения, является разработка схем антихеликобактерной терапии без применения ИПП. И такие схемы нами уже разработаны [6].

Литература. 1. Авраменко А. А. Хеликобактериоз / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко. - Николаев, "X-press полиграфия", 2007. - 336 с. 2. Авраменко А. А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) / Авраменко А. А., Гоженко А. И., Гойдык В. С. - Одесса, ООО "РА "АРТ-В", 2008. - 304 с. 3. Авраменко А.А. К вопросу о времени адаптации хеликобактерной инфекции к новому рН среды обитания в желудке при использовании ингибиторов протонной помпы / А.А. Авраменко // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2009. - Т. 4, № 1. - С. 16 - 19. 4. Авраменко А.А. Частота виявлення внутриклеточних депо хеликобактерної інфекції у больных хронічним хеликобактериозом при їх плановому тестуванні (результати 529 досліджень) / Авраменко А.А., Шухтіна І.Н. // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2012. - Т.7, № 3. - С.124-127. 5. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: патогенетические основы дифференцированной тактики лечения / Е.И. Ткаченко, Ю.П. Успенский, А.Е. Каратеев [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2009. - № 2. - С. 104-114. 6. Заявка на корисну модель № 014 07938 від 14.07.2014 Спосіб лікування проявів хронічного гелікобактеріозу - хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О. 7. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія". 8. Профілактика негативних наслідків тривалої гіпоацидності шлункового соку / Т.В. Берегова, О.І. Цирюк, В.М. Кухарський [та інш.] // Світ медицини та біології. - 2010. - №

2. - С.16 - 20. 9. Ткач С.М. Современные взгляды на безопасность и побочные эффекты ингибиторов протонной помпы / С.М. Ткач, В.Б. Доготарь, В.И. Кутовой // Сучасна гастроентерологія. - 2012. - №1 (63). - С.79 - 87. 10. Томаш О.В. Антисекреторная терапия в реальной клинической практике: от привычных стереотипов к доказательным стандартам / О.В. Томаш, Н.Н. Руденко, Е.А. Юренко // Сучасна гастроентерологія. - 2011. - №2 (58). - С.123 - 135. 11. Avramenko A.O. The effect of proton pump inhibitors on formation of inactive (coccoid) forms of *H. pylori* infection // Clinical Pharmacy. - 2013. - Vol. 17, No. 4. - P.15 - 17.

ВИПАДОК УТВОРЕННЯ НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ФОРМИ РАКУ ВЕРХНЬОЇ ТРЕТИНИ ТІЛА - КАРДІАЛЬНОГО ВІДДІЛУ ШЛУНКА ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ СТАНДАРТНОЇ ПОСЛІДОВНОЇ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ

А.О. Авраменко

Резюме. Був проаналізований випадок швидкого розвитку недиференційованої форми раку верхньої третини тіла - кардіального відділу шлунка після проведення стандартної послідовної антигелікобактерної терапії, де базовим препаратом був інгібітор протонної помпи - пантопразол, у чоловіка 60 років. Було з'ясовано, що недиференційована форма раку даних відділів шлунка виникла через 2 місяці після закінчення курсу лікування на тлі хронічного психоемоційного стресу.

Ключові слова: стандартна послідовна антигелікобактерна терапія, інгібітори протонної помпи, недиференційована форма раку шлунка.

CASE OF THE FORMATION OF UNDIFFERENTIATED CANCER FORM UPPER THIRD OF THE BODY - CARDIAC PART OF THE STOMACH AFTER STANDARD CONSECUTIVE H. PYLORY THERAPY

A.A. Avramenko

Abstract. A case of rapid development of undifferentiated cancer form of upper third of the body - cardiac part of the stomach in a man 60years old after the standard sequential therapy of *H. Pylori*, where proton pump inhibitor - pantoprazole was a basic preparation, was analyzed. It was elucidated that the undifferentiated form of cancer of the given parts of the stomach occurred 2 months after completion of treatment against a background of chronic psychoemotional stress.

Key words: standard sequential therapy of *H. pylori*, proton pump inhibitors, undifferentiated form of stomach cancer.

National University . VA Sukhomlinsky, Nikolaev.

Center for Progressive Medicine and Rehabilitation "Rea + Med"

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49).-P.242-243.

Надійшла до редакції 31.08.2014

Рецензент – проф. О.І. Федів

© А.А. Авраменко, 2014

УДК 613.81/84:316

*А.С. Бідучак,
М.В. Курик,
Т.І. Доманчук,
С.М. Янченко*

ВИВЧЕННЯ НАЯВНОСТІ ШКІДЛИВИХ ЗВИЧОК СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

Ключові слова: населення, шкідливі
звички, профілактика.

Резюме. Вивчено наявність у дорослого населення Чернівецької області шкідливих звичок та захоплення у вільний від роботи час. Встановлено, що більшість населення надає перевагу пасивному відпочинку.

Вступ

Сучасний стан здоров'я населення України є суттєвим викликом для суспільства та держави і без перебільшення становить реальну загрозу для її гуманітарної безпеки. У 60-ті роки минулого сторіччя українці були серед лідерів з тривалості життя, сьогодні - на передостанньому місці в Європі. На 6 років скоротилася тривалість життя, а на 10 років - тривалість здорового життя [2, 3, 5]. Від хронічних неінфекційних захворювань в Україні втрачають працездатність і передчасно помирають у 5-10 разів більше людей, ніж у країнах, що входять до Європейського Союзу. Критичним є стан справ і серед підростаючого покоління. Зокрема, в Україні тільки 6-10% випускників загальноосвітніх шкіл є здоровими, а 52,6% з них мають морфо-функціональні відхилення різного характеру, а 36-40% мають хронічні неінфекційні захворювання [4].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я економічний ефект від реалізації програм здорового способу життя досягає співвідношення витрат і вигод як 1:8. У численних наукових дослідженнях переконливо показано, що запобігання хронічних неінфекційних захворювань, які в Україні прогресують, всі можливості лікувальної медицини у п'ять-шість разів поступаються за ефективністю дотримання здорового способу життя (ЗСЖ) [2, 6].

Мета дослідження

З'ясувати наявність шкідливих звичок та захоплення у вільний від роботи час у дорослого населення Чернівецької області.

Матеріал і методи

Для досягнення мети дослідження нами розроблено оригінальну анкету, яка містила запитання про шкідливі звички та захоплення у

© А.С. Бідучак, М.В. Курик, Т.І. Доманчук, С.М. Янченко, 2014

вільний від роботи час. До анкети увійшли питання - "меню", закриті запитання - "так" або "ні" та відкриті запитання де респондент напише те, що вважає за необхідне.

Анкетування проводили з 2012 по 2013 рік включно, серед мешканців Чернівецької області. Проаналізовано 1656 анкет (840 чоловіків та 816 жінок). Анкета була анонімною і заповнювалася респондентами самостійно.

Результати дослідження

Було опитано 1656 респондентів віком від 18 років і старше: чоловіків -50,7% та жінок - 49,3%.

На запитання "Яка на Вашу думку причина виникнення хвороб?": на неправильне харчування вказало - 55,1% опитаних чоловіків та 56,5% жінок; шкідливі звички відповіло - 62,0% чоловіків та 67,4% жінок; малорухливий спосіб життя - 51,0% чоловіків та 62,4% жінок; спадковий фактор - 44,0% чоловіків та 47,9% жінок.

Наведені дані свідчать проте, що респонденти усвідомлюють "шкідливість поведінки" і готові до змін у способі життя. Тому медичний працівник (сімейний лікар або медична сестра) серед закріпленого контингенту населення має проводити роботу з профілактики чинників ризику розвитку хронічних хвороб.

Висновок очевидний, що практичній охороні здоров'я необхідно розробити модель роботи медичного працівника з профілактики хронічних хвороб, а також алгоритми дій з усунення того чи іншого чинника ризику (тютюнокуріння, вживання спиртних напоїв, нерациональне харчування, надлишкова маса тіла, низька фізична активність).

На запитання "Ви курите?": відповіло "так" - 52,0% чоловіків і 38,2% жінок; "ні" - 48,0% чоловіків та 61,8% жінок.

Отже шкідлива звичка "курити" охоплює більшість чоловічого населення, проте жінки теж

привичайлися до неї, що в подальшому може призвести до розвитку хронічних захворювань.

На запитання "Як часто Ви вживаєте алкогольні напої?": рідше одного разу на місяць - 15,2% чоловіків проти 22,1% жінок; один раз на місяць - 20,4% чоловіків, 36,6% жінок; один раз на тиждень - 36,8% чоловіків, 19,0% жінок; майже щодня - 15,0% чоловіків, 3,7% жінок; взагалі не вживають - 12,6% чоловіків, 18,6% жінок.

Можна стверджувати, що населення не навчилося правильно, без шкоди власному здоров'ю, вживати алкогольні напої [1]. Покращати таке становище можна через застосування нового підходу до формування ЗСЖ, залучаючи до участі в даному процесі молоді та дітей. Мова йде про те, щоб дорослі ініціювали таку роботу, а самі діти та молодь - її підтримували. Саме від їхньої активності й буде залежати успішність поширення формули: "здоровим бути модно, стильно і красиво".

На запитання "Ваші захоплення у вільний від роботи час?": спорт - 29,4% чоловіків, 15,0% жінок; література - 26,0% чоловіків, 45,7% жінок; музика - 18,7% чоловіків, 29,8% жінок; техніка - 43,0% чоловіків, жінки технікою не захоплюються; комп'ютер - 42,7% чоловіків, 42,2% жінок; інше - 22,4% чоловіків, 28,8% жінок.

Як бачимо, населення в теперішній час надає перевагу комп'ютеру, а це відповідно сидячий та малорухливий спосіб життя, що в подальшому може призвести до надлишкової маси тіла, яка у свою чергу, призведе до розвитку хронічних хвороб (хвороб системи кровообігу тощо). Загально відомо, що активний відпочинок у вихідні дні, помірні заняття та регулярні прогулянки протягом 40 хв і більше на день істотно знижують загальну смертність.

Отже, найважливішими аспектами профілактичної діяльності є її підтримка на рівні громади, колективів, сім'ї та кожного індивіда. Тому політика охорони здоров'я повинна спрямовуватися на формування і розвиток солідарних громад, систематичну роботу з усіма їх секторами з метою зменшення негативного впливу шкідливих звичок на здоров'я, а також на розвиток оздоровчого потенціалу в конкретних життєвих умовах (у школах, лікарнях, на робочих місцях) та створення для усіх членів громад можливостей для реалізації свого повного потенціалу.

Висновок

Встановлено, що 42,7% чоловіків та 42,2% жі-

нок у вільний від роботи час надають перевагу пасивному відпочинку, що свідчить про необхідність активного втручання медичного працівника (сімейний лікар, медична сестра) у процес виявлення та постійного моніторингу й корекції шкідливих звичок серед населення.

Перспективи подальших досліджень

Результати подальших досліджень будуть сприяти розробці моделі із профілактики шкідливих звичок серед населення та формування ЗСЖ.

Література: 1. Борьба с основными болезнями в Европе - актуальные проблемы и пути их решения / Факты и цифры ЕРБ ВОЗ/03/06. - Копенгаген, 2012. - 7 с. 2. Москаленко В.Ф. Концептуальні підходи до формування сучасної профілактичної стратегії в охорони здоров'я: від профілактики медичної до профілактики соціальної. / В.Ф.Москаленко. -К: Авіцена, 2009. - 240 с. 3. Оцінка поширеності та контролю факторів ризику серцево-судинних захворювань серед населення та лікарів / І.М. Горбась, О.М. Барна, В.Ю. Сакалош, М.А. Бакуменко // Ліки України. - 2010. - № 1. - С. 4-9. 4. Соціологічне дослідження "Здоров'я та поведінкової орієнтації учнівської молоді" проведене Українським інститутом соціальних досліджень імені О. Яременка в межах міжнародного проекту "Health Behavior in School-Aged Children" (HBSAC), 2010. 5. Соціологічного дослідження "Ставлення молоді України до здорового способу життя", проведеного Державним інститутом розвитку сім'ї та молоді за сприяння UNICEF, 2010. 6. Яременко О.О. Формування здорового способу життя: стратегія українського суспільства / О.О.Яременко, О.В.Вакуленко. - К: Державний інститут проблем сім'ї та молоді, Український інститут соціальних досліджень, 2004. - Кн.1. - 164 с.

ИЗУЧЕНИЕ НАЛИЧИЯ ВРЕДНЫХ ПРИВЫЧЕК СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ

А.С. Бидучак, М.В.Курык, Т.И.Доманчук, С.Н.Янченко

Резюме. Изучено наличие у взрослого населения Черновицкой области вредных привычек и увлечений в свободное от работы время. Установлено, что большинство населения предпочитают преимущество пассивному отдыху.

Ключевые слова: население, вредные привычки, профилактика.

STUDY OF HARMFUL HABITS PRESENCE AMONG POPULATION OF THE CHERNIVTSI REGION

A.S. Biduchak, M.V.Kuryk, T.I. Domanchuk,

S.M. Yanchenko

Abstract. A presence of harmful habits and passions in spare time has been studied in the adult population of the Chernivtsi region. It has been stated that the majority of the population prefer passive rest.

Key words: population, harmful habits, prophylaxis.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49).-P.245-246.

Надійшла до редакції 01.08.2014

Рецензент – проф. А.С. Борисюк

© А.С. Бидучак, М.В. Курык, Т.И. Доманчук, С.М. Янченко, 2014

УДК 579 (092)(477.85)

С.Є. Дейнека,

І.П. Бурденюк,

В.К. Патратій

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціЗДОБУТКИ КАФЕДРИ МІКРОБІОЛОГІЇ ТА
ВІРУСОЛОГІЇ БУКОВИНСЬКОГО
ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ В ПРОВЕДЕННІ
МІКРОБІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**Ключові слова:** здобутки, кафедра
мікробіології та вірусології,
Буковинський державний медичний
університет, мікробіологічні
дослідження.**Резюме.** У статті наведено здобутки кафедри мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету в проведенні мікробіологічних досліджень, а саме висвітлено будову та принцип роботи пристроїв для мікробіологічних досліджень, які запропоновані співробітниками кафедри.

Швидкий розвиток науково-технічного прогресу взагалі і біолого-медичної науки зокрема потребує від наукових працівників та викладачів вищих навчальних закладів практичного володіння останніми її досягненнями. На жаль, крім інформації з мережі Інтернет та доступних джерел літератури, для них залишається проблемним використання новітнього обладнання, пристроїв та апаратури, внаслідок її відсутності.

Часто для вирішення окремих питань при виконанні науково-дослідних робіт та в процесі навчання студентів співробітникам кафедр доводиться творчо працюючи, вносити в роботу елементи новизни і раціоналізації.

Так, для отримання агаризованих блоків з метою визначення екзотоксинів у токсогенних мікроорганізмів *in vitro* при мінімальних їх кількостях, професором Патратієм В.К. та співавторами запропоновано оригінальний, надійний у роботі пристрій, що нагадує собою диск виготовлений із органічного скла товщиною 5,0 мм і діаметром 50,0 мм (рис.1.).

У центрі диска і на вершинах умовного шестикутника радіусом 15,0 мм у просвердлені отвори діаметром 5,0-0,1 мм щільно вмонтовані сім стійких до дії лугів і кислот металеві трубки

довжиною 50,0 мм. Диск поділяє блок трубок на рівні відрізки довжиною 22,5 мм. Робочі кінці зблокованих трубок легко стерилізуються 960 етанолом перед застосуванням пристрою. Для отримання агаризованих блоків за допомогою пристрою зблоковані стерильні трубки кладуть на дно пустої стерильної чашки Петрі, розміщуючи їх у центрі чи по периферії. У горизонтальному положенні чашки в останню заливають розігрітий до 45-500 С агаризований гель в об'ємі 16,0 мл. Гель, обтікаючи блок трубок, швидко застигає при кімнатній температурі. Через 5-7 хвилин з підняттям пристрою в агаризованому блоці залишаються стандартних розмірів циліндричної форми сім робочих лунок готових для сприйняття компонентів досліджуваних матеріалів та діагностикумів.

З метою оптимізації методики з визначення антимікробної активності заново синтезованих хімічних сполук, значного скорочення часу на визначення бактерицидної дії препаратів співробітниками кафедри мікробіології та вірусології запропоновано пристрій - блок бактеріологічних петель для визначення мінімальних бактерицидних концентрацій препаратів (рис. 2).

Будова пристрою: у пустотілому металевому

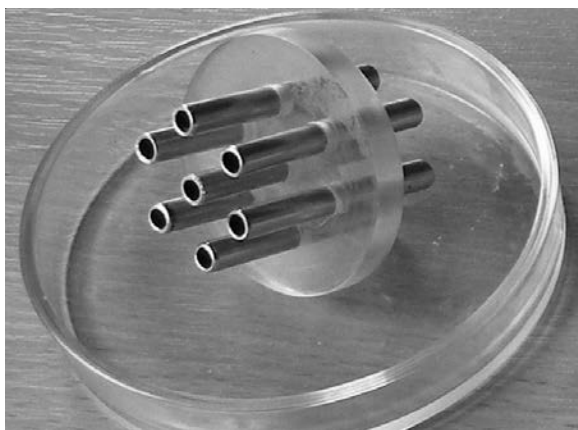


Рис. 1. Пристрій для отримання агаризованих блоків з метою визначення екзотоксинів у токсогенних мікроорганізмів *in vitro*

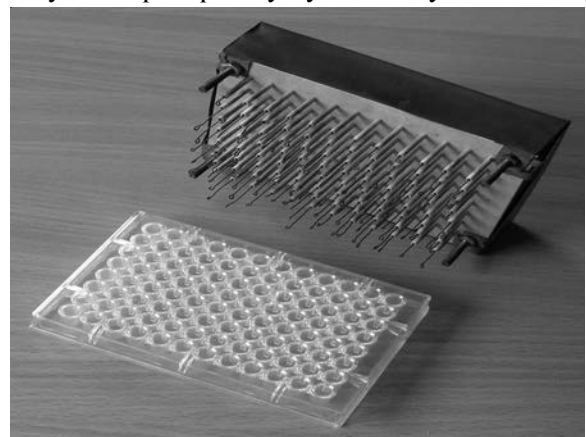


Рис. 2. Пристрій для визначення мінімальних бактерицидних концентрацій заново синтезованих хімічних сполук

паралелепіпеді розмірами 130*90*30 мм вмонтовані в направляючих трубках 96 бактеріологічних петель довжиною 30 мм виготовлених із 0,3 мм ніхромової проволочки. У складі блоку петлі вільно переміщуються в діапазоні 15 мм "вверх-вниз" під дією своєї ваги. У робочому положенні всі 96 бактеріологічних петель опускаючись по направляючих трубках зависають, займаючи свої постійні координати, що відповідають розміщенню лунок у стандартних і призначених для бактеріологічних, вірусологічних та імунологічних досліджень пластин із органічного скла. У вертикальному положенні і при зміні кута нахилу пристрою до 90° петлі залишаються зовні і легко стерилізуються 96% етанолом або ж прожарюванням у полум'ї спиртовки чи газового пальника. Після культивування тест-мікроорганізмів у планшетах із розчиненими антимікробними препаратами для визначення мінімальних бактерицидних концентрацій блок

стерильних петель занурюють у лунки планшету з живильним середовищем, досліджуваним антисептиком та певною дозою тест-мікроорганізмів. Інфіковані таким чином петлі в складі блока повторно вносять у лунки ідентичної робочої пластини з стерильним живильним середовищем або ж контактно наносять на агаризовані пластини живильних середовищ. Засіви інкубують і визначають бактерицидні концентрації препаратів за наявності помутніння ізольованих колоній мікроорганізмів чи їх накопичень.

Для постановки реакцій преципітації в гелі, визначення активності розчинних у воді антимікробних препаратів, їх поєднаної дії, а також для визначення чутливості тест-культур мікроорганізмів до дії антимікробних препаратів к.мед.н. Бурденюком І.П. запропоновано універсальний пристрій з матрицею-блоком пуансонів для виготовлення стандартних блоків в агаризованих середовищах (рис. 3).

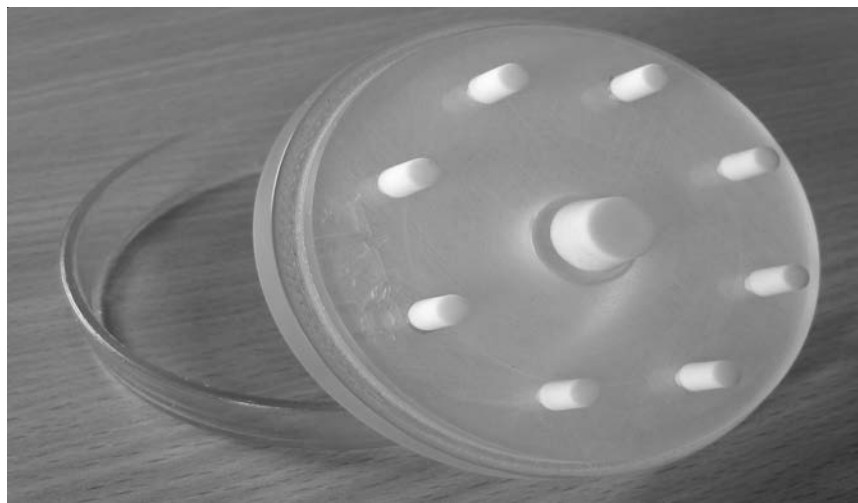


Рис. 3. Пристрій з матрицею-блок пуансонів для виготовлення стандартних блоків в агаризованих середовищах

Конструктивно пристрій являє собою блок із двох дисків, виготовлених із органічного скла різного діаметру і товщини. Основою пристрою є базовий диск діаметром 100,0 мм і товщиною 11,0 мм, що в нижній частині має виточку товщиною 3,0 мм та діаметром 93,0 мм (внутрішній діаметр стандартної бактеріологічної чашки Петрі). За допомогою центрального гвинта-ручки з різьбою m 20 основний диск з'єднується з одним із робочих дисків. У тіла робочих дисків вмонтовані вісім периферійних (діаметром 6,0 мм) та центральній (діаметром 15,0 мм) фторопластових пуансонів. Базовий диск своїм 3,0 мм виступом легко опускається в чашку Петрі і займає стійке координатне положення в ній. Гвинтом-ручкою, змінюючи висоту по відношенню до внутрішньої поверхні пустої чашки Петрі робочого диска із гідрофобними пуансонами, визначають товщину

агарованого дна сформованих лунок, зводячи до нуля капілярність сформованих блоків. Стерилізацію блоку пуансонів перед його використанням проводять зануренням останніх у чашку Петрі з 96% етанолом. Для отримання агаризованих блоків з лунками в сухі стерильні чашки, що розміщені на горизонтальній поверхні, вносять 18,0 - 20,0 мл розігрітого до 45-50°С агаризованого середовища. У середовище занурюють пристрій - блок пуансонів і після охолодження при кімнатній температурі протягом 5-7 хвилин із підняттям пристрою в агаризованому середовищі залишаються сформованими та готовими до подальшої роботи дев'ять стандартних лунок. Швидка заміна робочих дисків із різною кількістю тефлонових пуансонів та різними координатами розміщення дає можливість варіабельного, до певної міри, використання пристрою.

К.мед.н. Бурденюком І.П. запропоновано очищення розчинів антибіотиків, а також збільшення концентрації мікроорганізмів з досліджуваних матеріалів за допомогою електродіалізу в оригінальній блок - камері (рис. 4).

Пристрій зблокований із двох різного об'єму циліндричної форми камер, що поділяються між собою напівпроникливою мембраною. Об'єм камер становить 150,0 та 50,0 мл. Камери виготовлені з хімічно-нейтрального матеріалу - фторопласту. З дистальних кінців камер, згідно їх внутрішньому діаметру, вмонтовані дископодібні, стійкі до дії лугів і кислот, металеві електроди з вивідними клемми для підключення до джерела електроживлення. Залежно від режиму роботи на

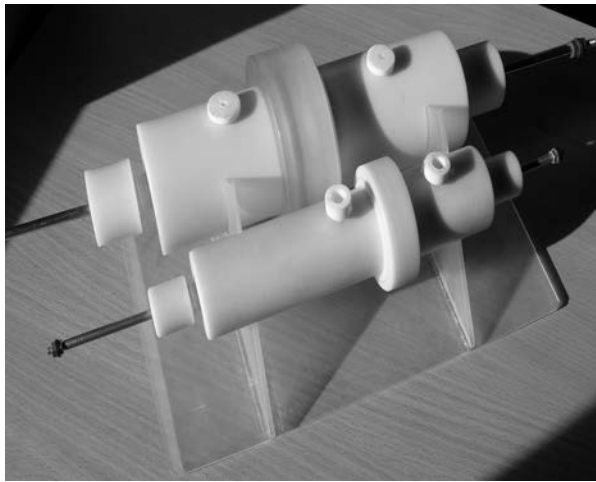


Рис. 4. Блок-камера для очищення розчинів антибіотиків, а також збільшення концентрації мікроорганізмів із досліджуваних матеріалів за допомогою електродіалізу

хворих умовно-патогенних мікроорганізмів до дії антимікробних препаратів *in vitro* к.мед.н Бурденюком І.П. запропоновано модифікацію стандартних паперових індикаторних дисків, бінарні диски та спосіб їх виготовлення (рис.5).

Для виготовлення дисків беруть звичайний фільтрований папір (краще беззольний папір типу "Фільтрак"). Після просочення його розчином антибіотика або ж антимікробного хіміопрепарату певної концентрації та шляхом штампування і наступного висушення отримують стандартні паперові диски. Штмп дозволяє отримувати диски діаметром 5,0 та 10,0 мм. Характерною особливістю у виготовленні дисків є те, що робочою частиною штампу є бінарна композиція - пуансон-матриця. При штампуванні ручним методом одночасно отримують зовнішнє кільце і внутрішній диск у співвідношенні їх площ 1:1. Виготовлені диски позначаються і зберігаються в пеніцилінових щільно закритих флаконах. При визначенні чутливості мікроорганізмів

електроди подається постійна напруга в межах 6-32 V. Форма напруги на електродах може змінюватися від постійного до прямокутного, трапецевидного чи пилкоподібного фронту імпульсу. У ході діалізу іонізовані певних розмірів і молекулярної ваги молекули фільтруються напівпроникною мембраною і переходять у нейтральну камеру. Мікроорганізми, як від'ємнозаряжені об'єкти осідають на робочій поверхні мембрани і концентруються на ній. Перенесенням мембран після електродіалізу на тверді живильні середовища з подальшим їх культивуванням в умовах термостату отримуємо ріст колоній та ідентифікуємо мікроорганізми.

Для визначення чутливості виділених від



Рис. 5. Модифікація стандартних паперових індикаторних дисків, бінарні диски

до дії антибіотиків користуються класичною методикою. Раціональність використання запропонованих дисків полягає в можливості їх отримання з розчинів існуючих антибіотиків або ж антисептичних хіміопрепаратів швидко та в необхідних кількостях. З іншого боку, змінюючи компоновку нанесених на тест-культуру в чашці Петрі дисків у складі зовнішнє кільце - диск, отримують інформацію про поєднану дію максимального трьох препаратів.

Вказані наукові розробки дозволили суттєво покращити якість та ефективність наукових досліджень на кафедрі мікробіології та вірусології Буковинського державного медичного університету, розширити перелік нових хімічних сполук, що підлягають вивченню з огляду на їх можливу антимікробну активність, оптимізувати рутинні мікробіологічні дослідження, що широко використовуються в практиці мікробіологічних лабораторій.

**ДОСТИЖЕНИЯ КАФЕДРЫ МИКРОБИОЛОГИИ И
ВИРУСОЛОГИИ БУКОВИНСКОГО
ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО
УНИВЕРСИТЕТА В ПРОВЕДЕНИИ
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

С.Е. Дейнека, И.П. Бурденюк, В.К. Патратий

Резюме. В статье приведены достижения кафедры микробиологии и вирусологии Буковинского государственного медицинского университета в проведении микробиологических исследований, а именно освещено строение и принцип работы устройств для микробиологических исследований, которые предложены сотрудниками кафедры.

**ACHIEVEMENTS OF THE DEPARTMENT OF
MICROBIOLOGY AND VIROLOGY OF BUKOVINIAN
STATE MEDICAL UNIVERSITY IN CARRYING OUT
MICROBIOLOGICAL INVESTIGATIONS**

S.Ye.Deineka, I.P.Burdeniuk, V.K.Patratii

Abstract. Achievements of the department of microbiology and virology of Bukovinian state medical university in carrying out microbiological investigations, namely, the structure and the principle of work of the devices for microbiological investigations, suggested by the executives of the department are elucidated in the paper.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №3 (49). - P.247-250.

Надійшла до редакції 15.09.2014

Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук

© С.Е.Дейнека, І.П. Бурденюк, В.К. Патратій, 2014



СВІТЛА ПАМ'ЯТЬ

Леонід

Якимович Ковальчук

(1947-2014 рр.)

Відійшла у вічність видатна особистість. Скінчився земний життєвий шлях Леоніда Якимовича Ковальчука, ректора Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, член-кореспондента НАМН України.

Народився 15 березня 1947 року у селі Тернівка Ізяславського району Хмельницької області. У 1973 році закінчив Тернопільський державний медичний інститут. Проїшовши інтернатуру в Тернопільській обласній лікарні, рік працював хірургом у дільничній лікарні с. Устя-Зелене Монастириського району Тернопільської області. У 1975-1978 рр. обіймав посаду завідувача хірургічного відділу Великодедеркальської районної лікарні № 2 Шумського району Тернопільської області. 1978-1980 рр. - завідувач хірургічного відділення Знам'янської центральної районної лікарні Кіровоградської області, а з 1981 р. по 1983 р. - асистента кафедри хірургії факультету післядипломної освіти Тернопільського медінституту. У 1983-1987 рр. - був головним хірургом Тернопільського облздороввідділу, потім завідувачем кафедри шпитальної хірургії, а з 1994 р. - одночасно проректором з лікувальної роботи.

З 1997 р. - ректор Тернопільської державної медичної академії (з 2004 р. - університет) імені І.Я. Горбачевського.

У 1977 р. захистив кандидатську, а у 1987 р. - докторську дисертації.

Професор Л.Я. Ковальчук розробив оригінальні, патофізіологічно обґрунтовані методи хірургічного лікування виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки, приділяв велику увагу новітнім технологіям у хірургічній практиці. Йому належить, зокрема, низка розробок малоінвазивних методів хірургічного лікування патології жовчних шляхів. Серед напрямів наукової діяльності Л.Я.Ковальчука був пошук методів підвищення безпеки та ефективності хірургічного лікування патології магістральних артерій та екстракраніальних судин.

Леонід Якимович був одним із провідних вчених хірургів України, очолював асоціацію хірургів Тернопільщини, головний редактор журналу "Шпитальна хірургія". Він - автор понад 250 наукових праць, у т.ч. 7 монографій, 32 винаходів і патентів, 4 атласів оперативних втручань, 9 підручників і навчальних посібників.

Л.Я. Ковальчук створив оригінальну наукову школу хірургів, здобутки якої добре відомі в Україні та за її межами. Під його керівництвом захищено 8 докторських і 30 кандидатських дисертацій. На базі Тернопільського медичного університету щороку проводилося 25-30 Всеукраїнських і з міжнародною участю наукових форумів, у тому числі відбувся XX з'їзд хірургів України.

Обійнявши в 1997 р. посаду ректора, професор Л.Я.Ковальчук здійснив новаторський підхід в організації всіх видів діяльності академії, яка під його керівництвом отримала статус університету.

Член-кореспондент АМНУ (2003). Заслужений діяч науки і техніки України (1996). Нагороджений орденом "За заслуги" III ступеня, Почесними грамотами Верховної Ради, Кабінету Міністрів України і Міністерства охорони здоров'я України.

Яскрава, надзвичайно працююча, доброзичлива та широко ерудована людина, таким залишиться Леонід Якимович у пам'яті всіх, хто мав честь знати його, спілкуватися, працювати з ним.

Світла пам'ять і вічний спокій.

Хай буде Вам пухом рідна українська земля,
дорогий Леоніде Якимовичу.

*Ректор Буковинського державного медичного
університету, професор Бойчук Т.М.
Професорсько-викладацький корпус БДМУ
Асоціація хірургів Буковини*

За редакцією С.Є. Дейнеки,
К.І.Яковець, Л.Л.Дейнеки

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXXXV.

Серцево-судинні захворювання перештають бути провідною причиною смерті. Серцево-судинні захворювання є причиною майже половини (чотирьох мільйонів) смертей у рік. Учені з'ясували, що в багатьох європейських країнах у зв'язку із пропагандою здорового способу життя й боротьбою з палінням, здоров'я серцево-судинної системи людей значно зміцнилося. Тому деякі країни Європи підходять до переломного моменту, коли захворювання серця й судин поступаються першим місцем серед причин смерті раку. Дослідники з Оксфордського університету виявили, що в 10 європейських країнах рак спричиняє більше смертей серед чоловіків, ніж захворювання серця й судин. Проте, у 15 країнах з 52 проаналізованих було в чотири рази більше смертей від серцево-судинних захворювань серед жінок, аніж смертей від раку. Незважаючи на отримані результати, хвороби серця й інсульт як і раніше залишаються основною причиною смерті серед європейців. Останнім часом жінки все частіше помирають від серцево-судинних захворювань. Тому вчені настійно рекомендують жінкам стежити за здоров'ям своєї серцево-судинної системи, так як її захворювання вбивають їх у три рази частіше, ніж рак молочної залози (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=60308>).

Отримана частка, здатна стати "протираковим нанороботом". Співробітники Університету Каліфорнії створили наночастку - нанопорфирин, яка може допомогти в діагностиці й лікуванні раку. Вона являє собою сполучення молекул, в якому гідрофільні "голови" дивляться назовні, а гідрофобні "хвости" - усередину. У кожній молекулі є органічні сполуки порфирини. Частки легко проникають і накопичуються в ракових клітинах. Це зручно, і от чому: вони можуть підвищити контрастність пухлини на скануванні. Ще варіант використання - навантажити частки протираковим препаратом або піддати їх нагріванню, щоб можна було "присмажити" пухлину зсередини. По суті, виходять універсальні нанороботи, що діють проти раку. Така система дозволить убивати тільки ракові клітини, не пошкоджуючи здорові. Раніше вченим не вдавалося з'єднати в одній наночастці й маркер пухлин, який видний на знімках, і ліки проти раку. Учені вважають, що багатоцільовий нанопорфирин можна брати за основу для

створення й інших наночасток (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=60368>).

Уведення бактерій убиває пухлину. Учені з Університету Джонса Хопкінса в США змогли знищити ракову пухлину в щурів, собак і однієї людини за допомогою безпосереднього введення в тканину пухлини модифікованої версії бактерії *Clostridium novyi*. Це вид бактерій, в яких експерти зуміли вилучити токсини. Таким чином, бактерія стала нешкідливою для організму людини й згубною для раку. Ця бактерія має досить специфічні властивості й не має потреби в значних альтераціях (змінах структури клітин, тканин і органів, що супроводжуються порушенням їх життєдіяльності). Вона вбиває клітини пухлини, при цьому залишає здорові тканини неушкодженими. У своїй роботі американські фахівці сконцентрували увагу на м'яких тканинах пухлин, оскільки вони досить часто дають метастази й проникають у здорові навколишні тканини. Головна перевага використання бактерій для лікування раку полягає в можливості легкої модифікації, комбінуванні з терапевтичними агентами й можливості зменшення їх токсичності. Учені перевірили свої припущення в експерименті на собаках. Було відібрано 16 хворих на рак домашніх собак, спроби лікування яких стандартними методами не принесли результату. Фахівці вводили тваринам ін'єкції *C. novyi-Nt*. Через 21 день у шести собак було відзначено скорочення розміру пухлини на 30%. У трьох з них у підсумку пухлини повністю зникли. У п'яти інших собак спостерігалось припинення росту пухлин. Однак більшість тварин продемонстрували негативні симптоми бактеріальної інфекції. Також учені випробували дію ін'єкції на одній пацієнтці з метастазованою лейміосаркомою - злоякісною пухлиною гладких м'язів. Уведена доза становила менше одного відсотка від дози, отриманої собаками, у результаті вона викликала значне скорочення обсягу пухлини усередині й навколо плечової кістки (куди була введена) (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=60287>).

Антибіотики збільшують ризик смерті від зупинки серця. Учені з Інституту в Копенгагені з'ясували, що розповсюджені антибіотики, зокрема кларитроміцин, пов'язані з підвищеним ризиком раптової зупинки серця - вони підвищують тривалість електричної активності серця, відомої як QT-інтервал, що може призвести до

розвитку патологічного серцевого ритму. У свою чергу, аритмія визнана фактором ризику щодо інсульту й раптової зупинки серця. Фахівці проаналізували дані більше п'яти мільйонів дорослих датчан у віці від 40 до 74 років за період з 1997 по 2011 рік. Усі учасники протягом семи днів приймали антибіотики кларитроміцин, рокситроміцин і пеніцилін IV (який не має зв'язку з розвитком кардіозахворювань). У результаті було встановлено, що тривале приймання кларитроміцину підвищувало ризик зупинки серця на 76% у порівнянні з використанням пеніциліну IV. Більше того, ризик серцевої смерті при використанні кларитроміцину в жінок виявився вищим, ніж у чоловіків. Однак учені підкреслюють, що абсолютний ризик раптової серцевої смерті при лікуванні кларитроміцином дуже малий, тому лікарі не повинні змінювати схеми лікування своїх пацієнтів. У переважній більшості випадків користь від приймання цього антибіотика переважає незначний ризик (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=60311>).

Знайдені кишкові бактерії, що захищають від харчової алергії. Дослідники із Чикаського університету з метою вивчення впливу кишкових бактерій на виразність реакції імунної системи на їжу, надавали впливу арахісового алергену вирощених у стерильних умовах мишей, в яких повністю були відсутні резидентні мікроорганізми, і мишей, що надавалися відразу після народження антибіотикотерапії. Організми обох груп тварин продемонстрували найсильнішу відповідну імунну реакцію, продукуючи значно більш високі рівні антитіл до алергену, ніж миші з нормальною мікрофлорою кишечника. Експерименти показали, що рівень сенсibiliзації (підвищення реактивної чутливості організму до чужорідних агентів) знижується при внесенні в кишкову мікрофлору тваринних умовно-патогенних бактерій роду Clostridia. Ці мікроорганізми звичайно входять до складу нормальної флори шлунково-кишкового тракту. Як установили дослідники, повернення до складу мікрофлори мишей кишкових бактерій, що належать до іншого розповсюдженого роду - Bacteroides, ефекту, аналогічного внесенню клостридій, не викликало, що змусило припустити унікальну захисну роль бактерій роду Clostridia при харчових алергіях. Для виявлення біологічного механізму, що лежить в основі такого феномену, учені провели генетичний аналіз імунної реакції на присутність клостридій у кишечнику на клітинному й молекулярному рівнях. Аналіз показав, що бактерії змушують місцеві імунні клітини синтезувати

високі рівні інтерлейкіну 22 (IL-22), сигнальної молекули, що знижує проникність слизової оболонки кишечника. Експерименти на мишах, що піддавалися відразу після народження антибіотикотерапії, продемонстрували, що штучне введення IL-22, так само як і заселення кишечника клостридіями, знижує рівень присутності антитіл до арахісового алергену в крові тварин. Грунтуючись на отриманих результатах, учені працюють над розробкою й тестуванням, що включають клостридії пробіотичних композицій, які можна було б використовувати для профілактичної терапії харчової алергії (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=60358>).

Знайдений новий метод діагностики ботулізму. Французькі вчені розробили метод експрес-діагностики ботулізму. Час, за який лікарі зможуть установити тип ботулінового токсину, який потрапив в організм хворого, знизився із чотирьох діб до п'яти годин. Це відкриття може значно знизити смертність від цього захворювання. Ученим удалося створити біочіп, що визначає найпоширенішу варіацію токсину - ботулотоксин А. Цей токсин розщеплює білок SNAP-25, що бере участь у ряді процесів передачі нервових імпульсів у людини. Дослідники нанесли білок SNAP-25 на тонку пластинку, а також розробили особливий тип антитіл, що реагують на продукти руйнування цього білка під дією ботулотоксину. Якщо в пробі крові хворого виявиться ботулотоксин А, то за допомогою розробленого методу його наявність визначиться за п'ять годин. У цей момент учені працюють над створенням аналогічних методів для інших видів ботулотоксину (<http://sohmet.ru/news/item/f00/s07/p0000764/index.shtml>).

3D-пов'язка замінить незручний гіпс. Турецькі студенти запропонували свій варіант гіпсової пов'язки майбутнього, яка не має ніякого відношення до гіпсу. Це віддрукувані на 3D-принтері пристрої для фіксації зламаних кісток, виконані з особливо міцного матеріалу, схожого на пластик з гумовим покриттям. Основна відмінність від гіпсової пов'язки полягає в безлічі отворів, які необхідні для вентиляції шкіри. Усі ці отвори ніяким чином не знижують міцності пристроїв. Для прискорення процесу загоєння цей унікальний гіпс використовує ультразвук, який досить підключати всього на 20 хвилин у день. Система Lipus stimulator system збільшує швидкість загоєння на 80%. Нова технологія, яка може зробити революцію в травматології, передбачає сканування кінцівки на комп'ютері, а потім друк на 3D-принтері пов'язки, що точно повторює контури руки або ноги пацієнта. Вентиляційні

отвори додаються в алгоритмічному порядку (<http://sohmet.ru/news/item/f00/s07/n0000767/index.shtml>).

Відкрито нове нейродегенеративне захворювання. Дві групи вчених з різних наукових центрів США, Австрії й Нідерландів, працюючи незалежно відкрили раніше невідоме нейродегенеративне генетичне захворювання, що рідко зустрічається та пов'язане з мутацією в гені CLP1. Воно характеризується зниженим об'ємом головного мозку, порушенням рухової, когнітивної функції й іншими аномаліями. Відкриття може мати визначальний вплив на розробку методів терапії більш розповсюджених неврологічних хвороб (<http://sohmet.ru/news/item/f00/s07/n0000768/index.shtml>).

Хірурги імплантували надрукований на 3D принтері череп. Фахівці з Нідерландів успішно провели унікальну операцію - вилучили 22-літній жінці верхню частину черепа, замінивши її надрукованим за допомогою 3D принтера імплантатом. Пацієнтка страждала від рідкого захворювання. Через різке збільшення товщини стінок черепа з 1,5 см до 5 см у неї погіршився зір і почалися головні болі. За словами фахівців, це перший приклад успішної імплантації надрукованого за допомогою 3D принтера черепа, який не був відторгнений організмом пацієнта. Операція тривала протягом 23 годин. Без хірургічного втручання стовщення стінок черепа в майбутньому призвело б до ушкодження мозку або смерті (<http://sohmet.ru/news/item/f00/s07/n0000778/index.shtml>).

Розроблено тест на виявлення туберкульозу в дітей за аналізом крові. Діагностика педіатричного туберкульозу звичайно утруднена через те, що симптоми захворювання в дітей, як правило, неспецифічні й схожі на прояви інших дитячих інфекційних захворювань. Крім того, медики найчастіше зустрічаються із проблемою одержання в дітей зразків виділень із дихальних шляхів. Тому є нагальна потреба в появі в педіатричній практиці точного, швидкого й доступного діагностичного тесту на туберкульоз без забору мокротиння. Фахівці зі Швейцарського Інституту тропічної медицини розробили імунодіагностичний аналіз крові на виявлення маркера активації Т -

клітин при активній стадії туберкульозу (T-cell activation marker-tuberculosis, ТАМ-ТВ). Тест заснований на імунологічному феномені, що спостерігається при активній формі інфекції - втраті специфічними до мікобактерій CD4+Т-лімфоцитами поверхневого рецептора CD27. Застосування стандартних процедур внутрішньоклітинного фарбування цитокінів і поліхроматичної потокової цитометрії дозволяє одержати результати вже через добу після взяття крові на аналіз, у той час як при культивуванні зразків виділень із дихальних шляхів на це потрібно в середньому 19,5 доби. У цей час творці тесту працюють над його оптимізацією й здешевленням для того, щоб якнайшвидше ввести цей швидкий і точний діагностичний інструмент у педіатричну практику, насамперед у бідних, ендемічних за туберкульозом країнах світу (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=60440>).

Оптимісти живуть менше песимістів. Виявилось, в оптимізмі є й негативні сторони: зайва награна радість може навіть позначитися на здоров'ї. Відомо, що песимісти заздалегідь очікують гіршого, у них виробляється захисна реакція: уміння контролювати занепокоєння, за рахунок чого так само розвиваються стратегічні навички. У той час як оптимісти більше панікують при зіткненні зі стресовою ситуацією або помилкою. Команда вчених з університету Ерлангера-Нюрнберга в Німеччині вирішили з'ясувати, чи дійсно песимісти живуть довше оптимістів. У дослідженні взяли участь 11 тисяч людей. У результаті було виявлено, що молоді люди (у віці від 18 до 39) звичайно більш схильні переоцінювати свої перспективи, а от представники середнього віку (від 40 до 64 років) більш точно пророкували, яким буде для них майбутнє. Люди ж похилого віку - від 65 років і більше - часто недооцінювали те, що їх чекає попереду. Отримані результати продемонстрували, що надмірний оптимізм у прогнозуванні майбутнього був пов'язаний з більшим ризиком втрати працездатності й ризиком смертності протягом наступного десятиліття. Люди, що не очікують від життя нічого гарного, у підсумку ведуть більш правильний спосіб життя й з обережністю ставляться до свого здоров'я (<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=60332>).

ЄДИНІ ВИМОГИ ДО ОФОРМЛЕННЯ СТАТЕЙ

1. Журнал приймає до опублікування оригінальні й оглядові статті з різних проблем клінічної та експериментальної медицини і біології. Крім того редакція приймає матеріали з розділів “Лекції”, “Наукове життя”, “Медична освіта”, “Біологічна освіта”, “Ювілеї”, “Рецензії”, “Листи до редакції”, “Історія кафедри”, “Пам’ятні дати”.

2. Об’єм оригінальної статті - 5-8 стандартних машинописних сторінок, оглядової - до 12 сторінок, коротких повідомлень - до 3 сторінок.

3. Стаття подається в редакцію у двох роздрукованих екземплярах і на дискеті CD-R(W) у вигляді текстового файлу, набраного у форматі редактора Word 2003 або більш пізньої версії. Ім’я файлу (латинськими літерами) має відповідати прізвищу першого автора.

4. Текст статті повинен бути роздрукований шрифтом Times New Roman, кегль 14, міжрядковий інтервал - полуторний. Одна сторінка роздрукованого тексту повинна вмішувати 28-30 рядків, 60-65 знаків у рядку. Не рекомендується переносити слова в текстовому редакторі. Грецькі символи (α , β , γ - тощо), необхідно наводити саме так, а не повною назвою літер (альфа, бета, гамма - тощо). Імуноглобуліни скорочують латинськими символами Ig, а не Ig чи ІГ; інтерлейкіни, навпаки потрібно скорочувати кирилицею - ІЛ, а не латиною (IL, як і назви хімічних сполук (НАДФ, цАМФ, ДНК, а не NADP, cAMP, DNA тощо), за виключенням тих, для яких на кирилиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків - прямим шрифтом. Особливу увагу необхідно звертати на скорочення - загальноприйняті аббревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифрування не вимагають. Способи введення препаратів (в/в, в/м, п/ш) подаються скорочено. Для всіх решти назв і понять, після першого згадування, повинні наводитися розшифрування.

Текст на дискеті має бути точним аналогом друкованого варіанта.

Редакція переконливо просить авторів передати електронну версію на наявність комп’ютерних вірусів.

5. Оригінальні статті потрібно оформляти за наступною схемою:

-УДК

-Ініціали, прізвище автора (співавторів)

- Назва установ, де працюють автори. Для кожного з авторів статті, якщо вони є співробітниками різних установ, необхідно вказати розгорнуту назву установи, поставивши відповідну рядкову цифру в кінці прізвища

-Назва роботи

-Резюме і ключові слова мовою оригіналу статті

-Вступ

-Мета дослідження

-Матеріал і методи

-Обговорення результатів дослідження

-Висновки

-Перспективи подальших досліджень

-Література

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова російською мовою

-Назва роботи, автори, резюме і ключові слова англійською мовою

-Назва закладу якісною англійською мовою
Якщо текст статті набраний російською мовою - резюме на українській та англійській, якщо англійською - резюме на українській та російській мовах. Для українсько- та російськомовних статей резюме англійською мовою повинно містити від 150-250 слів, методологію, результати роботи, сферу застосування результатів, висновки. Авторське резюме повинно виконувати функцію незалежного від статті джерела інформації.

У розділі “Матеріал і методи” необхідно:

1) конкретно і чітко описати організацію проведення даного дослідження;

2) вказати варіант дослідження: одномоментне (поперечне), поздовжнє (про- або ретроспективне), дослідження випадок - контроль;

3) обов’язково описати критерії включення і виключення з дослідження (а не просто вказати діагноз);

4) обов’язково вказати про наявність або відсутність рандомізації (із зазначенням методики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування (“осліплення”) при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідженнях;

5) детальний опис використаної літератури і діагностичної техніки, з наведенням її основних характеристик, фірм-виробників;

6) дати назви комерційних наборів для гормональних і біохімічних досліджень, їх виробників, нормальних значень для окремих показників;

7) при використанні загальноприйнятих методів дослідження, потрібно вказати відповідні літературні джерела;

8) обов’язково вказати точні назви всіх використаних лікарських препаратів і хімічних речовин, дози і способи їх введення.

Якщо в статті міститься опис експериментів на людині необхідно вказати, чи відповідала їх процедура стандартам Комітету з етики закладу, де виконувалася робота або Хельсінської декла-

рації 1975 р. і її переглянутого варіанта 1983 р.

Комітет редакторів не рекомендує використовувати прізвища, ініціали хворих, номери історій хвороби, особливо на рисунках чи фотографіях. При експериментальних роботах, виконаних на тваринах, необхідно вказати вид, стать і кількість використаних тварин, методи знеболення і евтаназії, строго у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджуються з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей.

Статистичний аналіз є невід'ємним компонентом розділу "Матеріал і методи". Обов'язково вказується: а) прийнятий в даному дослідженні критичний рівень значущості "р" (наприклад "критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05"). У кожному конкретному випадку вказується фактична величина рівня значущості "р" для використовуваного статистичного критерію (а не просто $p < 0,05$ або $p > 0,05$). Крім того, необхідно вказувати конкретні значення отриманих статистичних критеріїв (наприклад, критерія X^2 ; число ступенів свободи $df=2$, $p=0,0001$). Середні величини не варто наводити точніше, ніж на один десятковий знак у порівнянні з вихідними даними, середньо-квадратичне відхилення і похибку середнього - ще на один знак точніше. Якщо аналіз даних проводиться з використанням статистичного пакета програм - необхідно вказати назву цього пакета і його версію.

6. Стаття може бути проілюстрована таблицями, рисунками, графіками, схемами, діаграмами, фотографіями мікропрепаратів. Рисунки не повинні повторювати дані таблиць, або навпаки (або те, або інше). Об'єм графічного матеріалу має бути мінімальним. Ілюстрації необхідно компонувати в тексті статті або подавати в двох екземплярах на окремому листі й окремому файлі на дисківі. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "мастера таблиць" (опція "Таблиця - вставити таблицю" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Формули повинні бути у вигляді тексту, а не зображення. Мікрофотографії надписуються тільки на другому екземплярі, на звороті фотографії, м'яким олівцем. Проставляється номер рисунка, прізвище автора, назва статті, верх і низ мікрофото. Таблиці та рисунки виносити в кінець статті, після резюме на англійській мові.

7. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

8. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім - розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов'язково вказувати збільшення, метод фарбування (або імпрегнації). Кількість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунки не повинні повторювати матеріали таблиць.

9. Показчик літератури (не більше 15 джерел для статті і 50 - для огляду) наводиться в алфавітному списку. Не допускаються посилання на неопубліковані роботи. У тексті дається посилання на порядковий номер списку (у квадратних дужках). Для журнальних статей наводяться автори, назва статті, скорочена назва журналу або збірника, рік, том, номер і сторінки; для книг у - автор, назва, місто, рік видання, кількість сторінок. Літературні джерела мають бути "нестарше" 10 років.

10. При вживанні одиниць виміру необхідно користуватися міжнародною системою одиниць - СІ.

Не варто використовувати аббревіатури в назві статті, висновках і резюме. Назви ферментів, тканинних препаратів, буферів суспензованих середовищ і експериментальних методів не скорочуються. Хімічні елементи і прості неорганічні сполуки потрібно позначати хімічними формулами.

Підписавшись під статтею, автор тим самим гарантує що стаття оригінальна і ні вона сама, ні малюнки до неї не були опубліковані в інших журналах.

11. Усі статті, направлені до редакції, проходять редагування, рецензування й експертизу доброякісності статистичного матеріалу. Редакція залишає за собою право скорочувати і корегувати статті не торкаючись їхньої суті. Якщо в процесі підготовки до друку в статті будуть виявлені значні дефекти (технічні або за суттю) вона буде повернута автору на доопрацювання.

Датою надходження статті вважається день отримання редакцією остаточного варіанту тексту.

12. На другому екземплярі роботи мають бути вказані прізвище, ім'я по батькові, посада, науковий ступінь, вчене звання, домашня адреса і контактний телефон автора, який буде підтримувати зв'язок з редакцією. Ця інформація вноситься також у файл.

13. Направлення від установи і заключення експертної комісії обов'язкові.

Зміст

Contents

<i>Колонка редактора</i>	3	<i>Editor-in-chief appeal</i>
<i>Оригінальні дослідження</i>		<i>Original researches</i>
<i>N.O. Abramova, N.V. Pashkovska Effect of pro197leu polymorphism of the gene gpx 1 on functional state of endothelium indices of patients with metabolic syndrome</i>	5	<i>N.O. Abramova, N.V. Pashkovska Effect of pro197leu polymorphism of the gene gpx 1 on functional state of endothelium indices of patients with metabolic syndrome</i>
<i>A.A. Авраменко, Р.Н. Короленко Механизм формирования симптома "чувство кислоты в полости рта" у больных хроническим хеликобактериозом</i>	9	<i>A.A. Avramenko, R.N. Korolenko Formation mechanism symptoms of "sense acid in the mouth" in patients with chronic helicobacter pylori infection</i>
<i>V.T. Bachynskiy, T.M. Boychuk, O.Ya. Vanchuliak, O.G.Ushenko Lazer-polarimetric methods of investigation of biological tissues in forensic medicine - perspectives, realities and the future</i>	13	<i>V.T. Bachynskiy, T.M. Boychuk, O.Ya. Vanchuliak, O.G.Ushenko Lazer-polarimetric methods of investigation of biological tissues in forensic medicine - perspectives, realities and the future</i>
<i>Ю.Б. Боднарук Індексна оцінка гігієнічного стану порожнини рота у дітей, хворих на дитячий церебральний параліч</i>	23	<i>Y.B. Bodnaruk Index estimation of hygienic state of the oral cavity in children with cerebral palsy</i>
<i>І.П.Бурденюк, М.К.Братенко, М.М.Барус, В.Ф.Мислицький, К.Г.Ташук Антимікробна активність та спектр антимікробної дії деяких нових синтетичних сполук похідних піразолу зі структурним вмістом у молекулах гідроксиметильної та уреїдної угруповань in vitro</i>	28	<i>I.P. Burdenyuk, M.K. Bratenko, M.M. Barus, V.F. Myslitsky, K.G. Tashuk Antimicrobial activity and spectrum of antimicrobial action of certain new synthetic combinations pyrazole derivatives with structural contents in the molecules and the hydroxymethyl and ureid grouping in vitro</i>
<i>Л.І. Власик, Н.Й. Андрійчук, І.С. Давиденко Особливості патоморфологічних змін у внутрішніх органах щурів унаслідок підгострого впливу срібних нанододекаедрів</i>	33	<i>L.I. Vlasyk, N.J. Andriychuk, I.S. Davydenko Peculiarities of pathomorphological changes in internal organs of rats as a result of subacute effect of silver nanodecahedrons</i>

- Н.О. Волошина**
Віддалені результати комплексного лікування хворих на вузри вульгарні на тлі гелікобактерної інфекції та інфекції вірусів простого герпесу
- Л.В. Герман**
Ехографічні особливості розвитку ембріона у вагітних групи ризику по невиношуванню
- Є.М. Горбань, Н.В. Топольнікова, О.В. Под'яченко**
Вплив інтервального гіпоксичного тренування на ліпідний обмін дорослих та старих щурів після одноразового опромінення
- Л.В. Глушко, С.В. Федоров**
Кількість лейкоцитів та показники лейкоцитарних індексів при серцевій недостатності
- К.Ю. Гуменна**
Зміни мікробіоценозу піхви у дівчат пубертатного періоду, хворих на сальпінгоофорит
- І.І. Дячук**
Особливості будови і топографо-анатомічні взаємовідношення стінок клиноподібної пазухи із суміжними структурами в зрілому віці
- М.А. Завалій**
Экспериментальное обоснование применения внутрипазушного лекарственного электрофореза при лечении острого гнойного верхнечелюстного синусита
- В.М. Загуровский**
Личностные особенности и доклинические проявления у больных психосоматическими нарушениями
- С.І.Івашук**
Клітинна реактивність і рівень
- N.O. Voloshyna**
Long-term results of a complex treatment in patients with acne vulgaris against a background of Helicobacter Pylori and herpes simplex virus infections
- L.V. German**
Echographic peculiarities of embryo development in pregnant women of the group of risk with miscarriage
- E.M. Gorban, N.V. Topolnikova, O.V. Podjachenko**
The effect of interval hypoxic training on lipid metabolism of adult and old rats after a single exposure
- L.V. Glushko, S.V. Fedorov**
White blood cell count and leukocyte indexes in heart failure
- K. Yu. Humenna**
Vaginal microbiocenosis changes in pubertal age girls, suffering from salpingoophoritis
- I.I. Diachuk**
Structural features and topographo-anatomical relationships of the sphenoid sinus wall with the adjacent structures at the mature age
- M.A. Zavalii**
Experimental substantiation of using intrasinus medicinal electrophoresis in treatment of acute purulent maxillary sinusitis
- V.M. Zagurovskyi**
Personal peculiarities and pre-clinical manifestations in patients with psychosomatic disorders
- S.I. Ivashchuk**
Cell reactivity and adaptation tension level

адаптаційного напруження організму хворих на гострий панкреатит, залежно від статі

С. Ю. Каратеєва

Ефективність озонотерапії в лікуванні гнійних ускладнень цукрового діабету

Т.І. Кметь

Уміст РНК у нервових та гліальних клітинах різних часток кори великих півкуль за умов неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку

М.Ю. Колесник

Стан діастолічної функції лівого шлуночка в стані спокою та після фізичного навантаження в чоловіків з артеріальною гіпертензією та порушеннями метаболізму глюкози

О.К. Колоскова, А.М. Повзун, Г.О. Мислицька

Чи відображує запальний паттерн крові клінічні та імунологічні особливості перебігу бронхіальної астми в дітей?

Н.Б. Кузняк, О.І. Годованець, А.В. Мороз

Стан місцевого імунітету порожнини рота в дітей, хворих на цукровий діабет і тину

В.Т.Кулачек

Діагностична цінність показників окиснювальних процесів у хворих на ревматоїдний артрит з ураженням нирок

С.А. Левицька

Роль мікроекологічних особливостей порожнинної мікрофлори верхніх дихальних шляхів у розвитку рецидивів респіраторних інфекцій у дітей

in patients with acute pancreatitis depending on sex

S.Yu. Karateeva

84 *Ozone therapy in the treatment of purulent complications of diabetes*

T.I.Kmet

87 *Rna content in the nervous and glial cells of various areas in the cerebral hemispheres under conditions of incomplete global ischemia-reperfusion of the brain*

M.Y. Kolesnyk

91 *The state of left ventricular diastolic function at rest and after exercise in hypertensive males with glucose metabolism abnormalities*

O.K. Koloskova, A.M.Povzun, G.O.Myslytska

98 *Whether Blood Inflammatory Pattern Reflects Clinical and Immunological Peculiarities of Bronchial Asthma Course in children?*

104 *N.B.Kuzniak, O.I.Hodovanets, A.V.Moroz Condition of local immunity of oral cavity in children with diabetes type i*

V.T.Kulachek

107 *A diagnostic value of parameters of oxidative processes in rheumatoid arthritis patients with renal lesion*

S.A. Levytska

108 *The pathophysiology meaning of chronic diseases of upper and lower respiratory airways in development of recurrent respiratory infections in children*

- С.А.Левицька, О.М.Понич, С.Г.Співак, Д.В.Сайдаков, І.С.Стефанюк**
Частота епізодів грві та їх тривалість як маркери ризику розвитку хронічних синуїтів у дітей
- О.Я. Мокрик, В.М. Горицький**
Вивчення в умовах експерименту впливу даларгіну на вміст гістаміну у вогнищі гострого запалення та больову реакцію
- В.В. Петровська**
Структурно-функціональні показники міокарда в жінок, хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу з різними генотипами гена проліфератор-активуючого рецептора гамма2
- О.О. Підмурняк**
Алгоритм формування доступу при ретроперитонеоскопічних втручаннях на верхніх сечових шляхах
- О.М. Платонова**
Лікування дітей шкільного віку з функціональними захворюваннями кишечника середньотяжкого перебігу
- Н.А. Рикало, С.Г. Полінкевич**
Особливості клітинного циклу гепатоцитів у щурів різного віку за умов хронічного токсичного гепатиту
- В.В. Рудень, Д.Є. Москвяк-Лесняк, Т.Г. Гатор**
Науково-методичні основи формування граничного значення абсолютного ризику в можливому виникненні / розвитку раку молочної залози (С50) в осіб жіночої статі
- М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожна**
Динаміка змін вмісту міді в сироватці крові хворих із черепно-мозковою травмою легкого і середнього ступенів
- 118 **S.A. Levytska, O.M. Ponich, S.G. Spivak, D.V. Saydakov, I.S. Stefaniuk**
Frequency of arvi cases (acute respiratory viral infection) and their duration as risk marker of the development of chronic sinusitis in children
- 121 **O.Y. Mokryk, V.M. Gorytsky**
Studying dalargin influence on histamine contents in the of acute inflammation and pain reaction
- 125 **V.V.Petrovska**
Sstructural - functional indicators of myocardium in women with uncomplicated hypertension with different genotypes of zene proliferator peroxisome-activating receptors gamma
- 130 **A.A. Pidmurniak**
The algorithm of forming approach at retroperitoneal interventions on the upper urinary tract
- 133 **O.M. Platonova**
Treatment of school-age children with functional bowel disease of moderate severity
- 138 **N.A. Rikalo, S.G. Polinkevich**
Features of the hepatocyte's cellular cycle in rats of different age groups under conditions of chronic toxic hepatitis
- 142 **V.V. Ruden`, D.Ye.Moskvyak-Lesniak, T.G. Gutor**
Scientific and methodological bases of the formation of boundary value of the absolute risk magnitude of the possible occurance / development of the breast cancer (C50) amond females
- 150 **M.G. Semchyshyn, B.V. Zadorozhna**
The dynamics of changes of the copper concentration in the blood serum in patients with craniocerebral trauma (cct)

<i>тяжкості в гострому і проміжному періодах</i>	<i>of mild and moderate severity in acute and intermediate periods</i>
<i>Р.В. Сенютович, О.І. Іващук, К.В. Баранніков, В.М. Пилипів, М.А. Сенютович, В.Ю. Бодяка, О.В. Чорний Хіміотерапія раку шлунка. Метааналізи</i>	<i>R.V.Senyutovich, O.I.Ivashchuk, 154 K.V.Barannikow, V.M.Pylypiv, R.V.Senyutovich, V.Y.Bodyaka, O.V.Cnornuy Chemotherapy of gastric carcinoma</i>
<i>І.У.Сидорчук, О.І.Голяр, М.О.Соколєнко The degree of tetracycline influence on the intestine microbiocenosis and its correction by "Bifiform - 21"</i>	<i>I.Y.Sydorchuk, O.I.Holyar, M.O.Sokolenko 162 The degree of tetracycline influence on the intestine microbiocenosis and its correction by "Bifiform - 21"</i>
<i>З.С. Скірак, С.М. Андрейчин Динаміка показників ендогенної інтоксикації в умовах гострого токсичного алкогольного гепатиту</i>	<i>Z.S. Skirak, S.M.Andreychyn dynamics of 167 endogenous intoxication indices under conditions of acute alcoholic toxic hepatitis</i>
<i>О.В. Собко, І.Ю. Олійник, О.Г. Ушенко Стокс поляриметричне картографування кристалічної побудови речовини гістологічних зрізів окорухових м'язів плодів людини</i>	<i>171 O.V. Sobko, I.Y. Oliinyk, O.G. Ushenko Stokes polarimetric mapping of the crystal structure of the substance in the histological sections of the human fetuses oculomotor muscles</i>
<i>Н.А. Степан, О.І. Денисенко Цитокіновий профіль периферійної крові хворих на екзему в стадії загострення</i>	<i>176 N.A. Stepan, O.I. Denysenko Cytokine profile of the peripheral blood in patients suffering from eczema in the acute stage</i>
<i>О.В.Ткачук, М.А.Повар Порожнинна та мукозна мікробіота товстої кишки в щурів із наслідками ішемії-реперфузії головного мозку</i>	<i>180 O.V. Tkachuk, M.A. Povar Cavitory and mucous microflora of the colon in rats with effects of brain ischemia-reperfusion</i>
<i>Л.Я. Федонюк, Т.О. Семенюк, І.Я. Підгайна Особливості закладки та морфологічна характеристика клапанів серця в пренатальному періоді онтогенезу людини</i>	<i>184 L.Ya. Fedoniuk, T.A. Semeniuk, I.Ya. Pidgaina Peculiarities of laying and the morphological characteristic of heart valves in the prenatal period of the human ontogenesis</i>
<i>О.О. Filipets, V.M. Pashkovsky Stroke Burden in Ukraine: Analysis of the Official Stroke Statistics and Overview of Population-Based Epidemiological Studies</i>	<i>O.O. Filipets, V.M. Pashkovsky 189 Stroke Burden in Ukraine: Analysis of the Official Stroke Statistics and Overview of Population-Based Epidemiological Studies</i>

<p>Г.І.Ходоровський, Р.Р.Дмитренко, О.В.Ясінська, М.П. Мотрук Вплив ретино-гіпоталамо-епіфізарної системи на протеоліз у тканинах ясен у статевозрілих самців щурів</p>	<p>R.R. Dmitrenko, G.I. Khodorovskyi, O.V. Yasinska, M.P. Motruk Influence retino-hypothalamic-pineal gland system on proteolysis in the gingival tissue in adult male rats</p>
<p>О.Г. Чернюх, В.Ф. Мислицький Деякі генетичні та патологічні особливості гемолітичної хвороби новонароджених за АВ0-конфліктом</p>	<p>O.G. Cherniuk, V.F. Myslytsky Some genetic and pathological peculiarities of hemolytic disease of newborns according to system AB0</p>
<p>Д.В. Шатов, П.Е. Григорьев Анализ морфометрических показателей паренхимы лёгких крыс, подвергшихся одноразовому тотальному облучению и коррекции ксеногенной цереброспинальной жидкостью</p>	<p>D.V. Shatov, P.E. Grigoriev Analysis of morphometric characteristics of parenchyma of the rat's lungs under single total irradiation and correction by xenogenic cerebrospinal fluid</p>
<p>Наукові огляди</p>	<p>Scientific Reviews</p>
<p>Н.О. Максимчук, В.М. Коновчук Методи стратифікації ступенів тяжкості стану пацієнтів із сепсисом. Огляд літературних даних</p>	<p>N.O. Maksymchuk, V.M. Konovchuk Methods of stratification of severity level in condition of the patients with sepsis. Review of published data</p>
<p>С.Г. Рідковець Аналіз сучасних методів оцінки та немедикаментозних засобів відновлення стану фізичного здоров'я практично здорової людини (огляд літератури)</p>	<p>S. Ridkovets Analysis of modern methods of assessment and non-drug recovery of physical health of apparently healthy people (Literature review)</p>
<p>Д.В. Ротар Пробіотики: дві сторони однієї медалі</p>	<p>D.V. Rotar Probiotics: two sides of the same coin</p>
<p>Л.Ю. Сергиенко Ранний онтогенез - критический период для "программирования" эндокринных и гормонально-зависимых патологий во взрослой жизни</p>	<p>L.Yu. Sergienko Early ontogeny - critical for period for "programming" endocrinal and harmonic dependent pathologies in adult life</p>
<p>О.В. Ткачук, А.А. Галагдина, С.С. Ткачук, В.Ф. Мислицький Патобіохімічні та патоморфологічні еквіваленти ураження пародонта та слизової оболонки ротової порожнини при цукровому діабеті</p>	<p>O.V. Tkachuk, A.A. Galagdina, S.S. Tkachuk, V.F. Myslytskyi Pathobiochemical and pathomorphological equivalents of periodontal and oral mucosa lesions in case of diabetes mellitus</p>

<p><i>С.О. Якобчук, А.Г. Іфтодій, Т.В. Антонюк, В.Б. Рева Інфекції шкіри і м'яких тканин</i></p> <p><i>Випадки з лікарської практики</i></p>	<p><i>S.A. Yakobchuk, A.G. Iftodii, T.V. 237 Antonyuk, V.B. Reva Infections of skin and soft tissue</i></p> <p><i>Cases of medical practice</i></p>
<p><i>А.А. Авраменко Случай образования недифференцированной формы рака верхней трети тела - кардиального отдела желудка после проведения стандартной последовательной антихеликобактерной терапии</i></p> <p><i>Практичному лікарю</i></p>	<p><i>A.A. Avramenko 242 Case of the formftion of undifferentiated cancer form upper third of the body - cardiac part of the stomach after standard consecutive h. Pylory therapy</i></p> <p><i>For practician</i></p>
<p><i>А.С. Бідучак, М.В.Курик, Т.І. Доманчук, С.М. Янченко Вивчення наявності шкідливих звичок серед населення Чернівецької області</i></p> <p><i>До 70-ліття Alma Mater</i></p>	<p><i>245 A.S. Biduchak, M.V.Kuryk, T.I. Domanchuk, S.M. Yanchenko Tudy of harmful habits presence Among population of the Chernivtsi region</i></p> <p><i>To 70 - anniversary Alma Mater</i></p>
<p><i>С.Є. Дейнека, І.П. Бурденюк, В.К. Патратій Здобутки кафедри мікробіології та вірусології буковинського державного медичного університету в проведенні мікробіологічних досліджень</i></p>	<p><i>247 S.Ye.Dejneka, I.P.Burdeniuk, V.K.Patratii Achievements of the Department of Microbiology and Virology of Bukovinian State Medical University in Carrying out Microbiological Investigations</i></p>
<p><i>Некролог</i></p>	<p><i>251</i></p>
<p><i>Інтернет - новини</i></p>	<p><i>252 Internet news</i></p>
<p><i>За редакцією С.Є. Дейнеки, К.І.Яковець INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXXXV</i></p>	<p><i>S. Ye. Dejneka, K.I. Yakovets, L.L. Dejneka, INTERNET NEWS OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATOLOGY. PART XXXXV</i></p>
<p><i>Єдині вимоги до оформлення статей</i></p>	<p><i>255 The requirements for contributors</i></p>