

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

KLINICHNA TA

CLINICAL & EXPERIMENTAL

EKSPERIMENTAL'NA

PATHOLOGY

PATOLOGIYA

Т. XIII, №4 (50), 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. Л.І.Власик
д. біол. н., проф. І.Ф.Мещишен
д. мед. н., проф. І. Ю.Полянський

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.
Мещишен 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. **E-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. 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).

Наказом Міністерства освіти і науки України від 06.11.2014 р., № 1279 журнал "Клінічна та експериментальна патологія" включено до переліку наукових фахових видань України

Рекомендовано до дуку та поширення через Інтернет рішенням вченої ради Буковинського державного медичного університету (протокол № 4 від 27.11.2014 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



НАШ ВИДАТНИЙ СУЧАСНИК

ДО 75-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ

О.Г. РЕЗНІКОВА

Виповнилося 75 років від дня народження Олександра Григоровича Резнікова - відомого вченого в галузі фізіології та патофізіології ендокринної системи, доктора медичних наук, професора, члена-кореспондента НАН і академіка АМН України, заслуженого діяча науки і техніки, лауреата Державної премії УРСР, завідувача відділом репродукції та адаптації ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України".

О.Г. Резніков народився 12 листопада 1939 в м. Одесі. З відзнакою закінчив у 1962 році Одеський медичний інститут ім. М.І. Пирогова і приступив до медичної практики. Протягом трьох років працював головним лікарем Сухо-Сланецької лікарні в Миколаївській області. Цілеспрямований молодий чоловік не тільки не втратив інтерес до науки, а й у найкоротші терміни підготував кандидатську дисертацію.

У 1965 р. у спеціалізованій вченій раді при Київському медичному інституті ім. О.О. Богомольця, О.Г. Резніков успішно захистив кандидатську дисертацію на тему: "Експериментальні дані про роль наднирників у регуляції внутрішньоочного тиску", в основу якої лягли матеріали студентських досліджень.

Подальша наукова діяльність О.Г. Резнікова нерозривно пов'язана з Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. Разом зі своїм безпосереднім керівником академіком В.П. Комісаренком Олександр Григорович прийняв активну участь в організації та становленні цієї установи з перших днів його фактичного існування, і відтоді інститут залишається його основним місцем роботи.

О.Г. Резніков пройшов шлях від молодшого наукового співробітника до завідувача відділом, сформувався як видатний вчений, блискучий експериментатор і мудрий керівник. У 1973 р.

Олександр Григорович Резніков організував і очолив лабораторію нейрогормональної регуляції розмноження, яка з 1991 р. була перетворена у Відділ ендокринології репродукції та адаптації. Лабораторія, очолювана О.Г. Резніковим, вже в 1975 р. перша в Україні і третя в СРСР отримала статус Міжнародної співпраці наукового центру ВООЗ з репродукції людини.

Молодий учений у 1974 році блискуче захистив на Вченій раді Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця докторську дисертацію на тему: "Характеристика та механізм дії о, п'-діхлордіфенілдіхлоретану та інших інгібіторів функції кори надниркових залоз" (науковий консультант - академік В.П. Комісаренка), і подальша його діяльність була пов'язана з питаннями ендокринології репродукції.

У 1984 р. О.Г. Резнікову присвоєно звання професора, в 1991 він обраний членом-кореспондентом АН УРСР (НАН України), а з 1993 р. - членом-кореспондентом, з 2010 р. академіком АМН України. Упродовж трьох років обіймав посаду професора на кафедрах фізіології в університетах США та Канади. У 1997-1998 рр. викладав в Національному університеті "Києво-Могилянська академія". З 1997 р. О.Г. Резніков - головний науковий співробітник, консультант Державного фармакологічного центру МОЗ України.

Головними напрямками наукової діяльності О.Г. Резнікова є фундаментальні та прикладні проблеми фізіології і патофізіології ендокринної системи, нейроендокринологія, патогенез ендокринних і гормонозалежних захворювань, ендокринна фармакологія. А.Г. Резніков - один із засновників нейротератології (порушення статевої диференціації мозку, синдром пренатального стресу). Він обґрунтував новий напрям медицини - превентивну нейроендокринологію, є

автором теорії гормон-нейротрансмітерної імпринтингу мозку, що отримала міжнародне визнання. О.Г. Резніковим і його співробітниками виявлено основні екзо- і ендogenous фактори ризику порушень статевої диференціації мозку, розроблені відповідні рекомендації щодо їх профілактики, а також методичні рекомендації з доклінічної оцінки безпеки нейротропних і гормональних засобів стосовно нейроендокринної системи внутрішньоутробного плоду. Ним було запропоновано нові методи діагностики та лікування ендокринних і онкологічних захворювань, розроблені схеми й оптимізовані критерії доклінічного вивчення антиандрогенів, а також засобів для лікування ожиріння, гормональних і нейротропних препаратів.

Загальновідомими стали його роботи з проблеми лікування раку передміхурової залози. Уперше в СРСР він почав розробляти проблему антиандрогенів - блокаторів андрогенних рецепторів. Експериментально обґрунтував і впровадив у медичну практику метод естроген-антиандрогенної терапії цієї хвороби і метод тестування гонадотропних резервів гіпоталамо-гіпофізарної системи в чоловіків. В останні роки ним запропонований і впроваджений у медичну практику новий метод лікування порушень оваріально-менструального циклу при полікістозі яєчників, заснований на застосуванні нестероїдного антиандрогена. О.Г. Резніков є автором ряду лікарських засобів (Хлодитан, Ніфтолід, Флутафарм).

За видатні наукові досягнення О.Г. Резніков був удостоєний Державної премії УРСР у галузі науки і техніки (1976), премії імені академіка О.О. Богомольця АН УРСР (1983), академічної премії з теоретичної медицини АМН України (1996), почесним знаком "Винахідник СРСР", "Відмінник охорони здоров'я", почесними грамотами МОЗ України, Президії НАН України, медаллю академіка В.Я. Данилевського, Почесною медаллю ім. В.В. Підвисоцького НАН України. У 1999 році йому присвоєно звання заслуженого діяча науки і техніки України.

О.Г. Резніков - автор 23 монографій, 16 авторських свідоцтв і патентів, 475 наукових публікацій у зарубіжних і вітчизняних журналах, співавтор 5 підручників для медичних вузів. Він створив свою наукову школу. Під керівництвом професора О.Г. Резнікова підготовлено 5 докторських і 23 кандидатських дисертацій.

У різні роки Олександр Григорович Резніков завжди успішно поєднував наукову та громадську діяльність. Він очолював експертну комісію Фармакологічного комітету МОЗ України, був заступником голови експертної ради ВАК України, є заступником голови Наукової ради з теоретичної та профілактичної медицини АМН України, головою комісії з біоетики при Президії НАН України. А.Г. Резніков - фундатор і перший голова правління Асоціації репродуктивної медицини України. Він також є віце-президентом Наукового товариства патофізіологів України, головою Київського обласного товариства патофізіологів, головою проблемної комісії "Патологічна фізіологія та імунологія" МОЗ та АМН України, членом Науково-громадської ради ВАК України, головою семінару "Молекулярна медицина" НАН і АМН України. Він обраний дійсним членом Нью-Йоркської академії наук (1993), почесним членом Міжнародного товариства нейроендокринологів, Міжнародної організації з вивчення мозку (IBRO), Міжнародного товариства патофізіологів, членом президії правління Української асоціації ендокринологів. О.Г. Резнікова знають як одного з провідних організаторів міжнародних конгресів і симпозіумів в США, Канаді, Україні, Мексиці. О.Г. Резніков - член редколегій провідних науково-медичних журналів, редактор-консультант Американського біографічного інституту.

Олександр Григорович Резніков - цілеспрямований, вимогливий до себе і оточуючих, взірць справжнього сучасного вченого. Його люблять і цінують співробітники та учні, з ним радяться, ним захоплюються і на нього рівняються, його ідеї втілюють у життя.

Від щирого серця, з любов'ю і відданістю, повагою і вдячністю вітаємо ювіляра. Бажаємо Вам, дорогий Олександр Григоровичу, міцного здоров'я, втілення нових творчих задумів, здійснення бажань і довгих плідних років творчого життя.

*Ректор Буковинського державного
медичного університету,
професор Т.М. Бойчук*

*Члени правління наукового товариства
патофізіологів України:
професор В.Ф. Мислицький
професор С.С. Ткачук*

УДК 616.33-002.44-089.86-072

А.А. Авраменко

Кафедра биологии человека и животных
Николаевского Национального
Университета им. В.А. Сухомлинского,
Центр прогрессивной медицины и
реабилитации "Rea+Med", г. Николаев,

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ ЭФФЕКТОВ ПРИ РЕЗЕКЦИИ ЖЕЛУДКА ПО ПОВОДУ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Ключевые слова: хеликобактерная инфекция, резекция желудка, диаметр анастомоза.

Резюме. Были изучены механизмы противоязвенных эффектов, которые возникают после резекции желудка по поводу язвенной болезни путём комплексного обследования больных, которые в прошлом перенесли резекцию желудка по поводу язвенной болезни различной локализации. Было выяснено, что в 100% случаев диаметр анастомоза превышал 2 см, а активная форма хеликобактерной инфекции концентрировалась только на слизистой в верхней трети тела желудка при низкой степени обсеменения (+) - (++)).

Введение

Одним из плохо изученных вопросов в свете открытия Б.Маршаллом и Дж. Уорреном в 1983 году хеликобактерной инфекции являются механизмы формирования противоязвенных эффектов при резекции желудка. В период преобладания взглядов на ведущую роль кислотно-пептического фактора, как фактора повреждения слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки (ещё в 1910 г. австрийский хирург К. Schwartz сформулировал постулат: "Нет кислоты - нет язвы") имело оправдание удаление антрального отдела желудка, и, соответственно, G-клеток как источника продукции гастрина - стимулятора выработки париетальными клетками соляной кислоты [11]. Однако формирование в дальнейшем у 23,8% больных, перенесших резекцию желудка, язв анастомоза требует более детального изучения данной проблемы [5]. В доступной нам литературе отсутствуют данные о проведении исследований в данном направлении, что и стало поводом для проведения нашей работы.

Цель исследования

Изучить механизмы формирования противоязвенных эффектов при резекции желудка по поводу язвенной болезни.

Материалы и методы

Было комплексно обследовано 36 больных, перенесших в прошлом резекцию желудка по поводу язвенной болезни: 26 (72,3%) - по поводу язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, 10 (27,7%) - по поводу локализации язв в пилорическом отделе желудка (по Бильрот - I было прооперировано 19 (52,8%), по Бильрот - II - 17 (41,2%) пациентов). Возраст пациентов коле-

бался от 46 до 63 лет (средний возраст составил $56,3 \pm 2,15$ года.); лиц мужского пола было 31 (86,1%), женского - 5 (13,9%). Длительность пострезекционного периода колебалась от 16-ти до 34-х лет (средняя длительность составила $28,3 \pm 1,52$ года), в течение которого у пациентов не было зафиксировано рецидива язвенной болезни.

Комплексное обследование больных проводилось согласно 271 приказу МЗ Украины в нашей модификации [8, 10] и включало: пошаговую внутрижелудочную рН-метрию по методике Чернобрового В.Н. с учётом резецированной культуры (точки промера - через каждые 0,5 см) [2] с применением условных единиц (УЕ) (1 подуровень - 1 единица, всего - 25 УЕ) [3], эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) по общепринятой методике [12], двойное тестирование на НР-инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков) и гистологическое исследование состояния самой слизистой желудка, согласно последней классификации [7, 12]. Биопсийный материал для проведения тестирования на НР-инфекцию и гистологических исследований брался из четырех топографических зон: из зоны анастомоза и верхней трети тела желудка по большой и по малой кривизне [10]. Диаметр анастомоза оценивался визуально и относительно диаметра рабочей части эндоскопа ($d = 9,8$ мм).

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 культуры желудка. Исследование проводилось утром, натощак, через 12-14 часов после последнего приёма пищи.

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
Данные, полученные при проведении рН-метрии, отражены в таблице 1.

Средний уровень кислотности желудочного сока в культе желудка составил $8,15 \pm 0,38$ УЕ,

Таблица 1

Показатели кислотности желудочного сока у больных, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни

Уровень кислотности	Данные по уровню кислотности (n = 36)	
	количество	%
Гиперацидность выраженная	-	-
Гиперацидность умеренная	-	-
Нормацидность	3	8,3
Гипоацидность умеренная	23	63,9
Гипоацидность выраженная	7	19,4
Анацидность	3	8,3

Примечание: n – количество исследований

что соответствовало уровню гипоацидности умеренной абсолютной.

При анализе данных, полученных при проведении ЭГДС, было выяснено, что у всех пациентов в 100% случаев отсутствовал активный язвенный процесс как на слизистой культы желудка и в области анастомоза, так и на слизистой двенадцатиперстной кишки. У 31-го (86,1%) пациента в полости культы желудка определялось наличие желчи. Диаметр анастомоза колебался от 2, 1 до 2, 5 см (средние размеры анастомоза составили $2,3 \pm 0,45$ см).

При анализе данных гистологических исследований слизистой культы 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 проведении сравнительной характеристики степень обсеменения неактивными формами НР-инфекции слизистой культы желудка в верхней

Таблица 2

Уровень обсеменения хеликобактерной инфекцией слизистой культы желудка у больных, перенесших резекцию желудка по поводу язвенной болезни

Топографические зоны желудка	Данные по степени обсеменения разными формами НР-инфекции (n = 36)	
	Активные формы M ± m / (+)	Неактивные формы M ± m / (+)
Область анастомоза	а) $0 \pm 0,0$	а) $0 \pm 0,0$
	б) $0 \pm 0,0$	б) $0 \pm 0,0$
Верхняя треть тела желудка	а) $0,0 \pm 0,0$	а) $1,23 \pm 0,32$
	б) $1,34 \pm 0,32$	б) $0 \pm 0,0$

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

трети по большой кривизне достоверно не отличалась от степени обсеменения активными формами НР-инфекции слизистой культы желудка в верхней трети по малой кривизне ($p > 0,05$).

Анализ полученных данных можно проводить только с позиции новой теории язвообразования - теории "едкого щелочного плевка" (Авраменко А.А., Гоженко А.И., 2007 г.)[4]. Согласно этой теории, для формирования язвенного дефекта

необходима высокая концентрация остаточного аммиака (ОА) (аммиак, который не пошёл на нейтрализацию соляной кислоты, а скопился в полости желудка). Одним из факторов, влияющих на концентрацию ОА, является степень обсеменения слизистой желудка (в данном случае - культы желудка) активными формами НР-инфекции, которая, продуцируя фермент уреазу, способствует разложению пищевой мочевины до

аммиака, воды и углекислого газа [3]. Низкий уровень обсеменения слизистой культи желудка активными формами, который был выявлен при исследовании, не позволяет достичь критической концентрации ОА. Низкому уровню активных форм НР-инфекции способствует контакт бактерий с желчью и панкреатическим соком, попадающими в полость культи желудка при дуодено-гастральном рефлюксе, который всегда отмечается после резекции желудка [13]: для выживания НР-инфекция переходит в неактивные (коккообразные) формы, которые либо проявляют очень слабую уреазную активность, либо не проявляют её вообще [3]. Другим фактором, влияющим на формирование противоязвенных эффектов при резекции желудка, является диаметр анастомоза. Согласно нашим исследованиям, для формирования струи аммиака из желудка в двенадцатиперстную кишку, при котором достигается повреждающая концентрация данного газа, необходим диаметр пилорического канала, в среднем равный $0,51 \pm 0,02$ см; для формирования пилорических, препилорических и пилоробульбарных язв диаметр пилорического канала должен составлять в среднем $0,36 \pm 0,11$ см, в то время как у пациентов с хроническим гастродуоденитом, у которых не было выявлено язвенных дефектов, диаметр пилорического канала в среднем составлял $1,69 \pm 0,06$ см [1].

Таким образом, при резекции желудка механизмы формирования противоязвенных эффектов связаны с уменьшением степени обсеменения слизистой желудка (в данном случае - культи) активными формами НР-инфекции и с созданием искусственного, имеющего постоянный диаметр более 2 см, переходника между культёй желудка и двенадцатиперстной кишкой - анастомозом. Однако стоит ли "овчинка выделки"? Способ Бильрот -I обладает явными функциональными преимуществами, связанными с восстановлением пассажа пищи по двенадцатиперстной кишке, в то время как способ Бильрот -II, безусловно, более выгодный и надёжный в отношении технического исполнения, требует обязательного выключения двенадцатиперстной кишки из процесса пищеварения, что влечёт за собой значительно более грубое изменение нормальных анатомо-физиологических соотношений, чем при способе Бильрот - I, и в результате, более частые и более тяжёлые пострезекционные расстройства [9]. Исключение, либо дискоординация дуоденального пищеварения при стандартных операциях (при резекциях желудка двенадцатиперстная кишка включается в процесс пищеварения только в 10,5-24% слу-

чаев), а также потеря резервуарной функции, приводят к различным пострезекционным осложнениям, таким как демпинг-синдром, синдром "приводящей петли", рефлюксная болезнь, синдром мальабсорбции, то есть является инвалидизирующим вмешательством, в той или иной степени ухудшающим качество жизни больных [5, 6, 9]. Эти осложнения являются неразлучными спутниками операций по Бильрот - II, но нередко встречаются и после операций по Бильрот - I. "Удовлетворительные" функциональные результаты операций по Бильрот - II обусловлены значительными компенсаторными возможностями организма, а не совершенством метода. Поэтому лечение неосложнённых форм язвенной болезни сейчас во всём мире проводится медикаментозно [9].

Выводы

1. Одним из механизмов формирования противоязвенных эффектов при резекции желудка является снижение степени обсеменения слизистой культи желудка активными формами хеликобактерной инфекции, что снижает концентрацию в полости культи остаточного аммиака.

2. Другим механизмом формирования противоязвенных эффектов при резекции желудка является создание искусственного, имеющего постоянный диаметр более 2 см, переходника между культёй желудка и двенадцатиперстной кишкой - анастомоза, что препятствует созданию в этом месте критической концентрации остаточного аммиака, приводящей к язвообразованию.

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшее изучение особенностей развития НР-инфекции с целью создания новых медикаментозных схем лечения.

Література. 1. Авраменко А.А. К вопросу о диаметре пилорического канала и тонусе пилорического жома у пациентов с эрозивно-язвенными поражениями пилородуоденальной зоны в острую фазу патологического процесса / А.А. Авраменко // Клін. та експерим. патол. - 2009. - Том VIII, № 3 (29). - С. 3 - 4. 2. 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 / А.А. Авраменко // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 2 (76). - С. 19 -26. 3. Авраменко А. А. Хеликобактериоз /А. А. Авраменко, А. И. Гоженко - Николаев, "Х- press полиграфія", 2007. - 336 с. 4. 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. 5. Березницький Я.С. Причини розвитку незадовільних результатів та медико-соціальної реабілітації хворих та інвалідів після хірургічного лікування виразкової хвороби та її ускладнень / Я.С., Березницький, А.В. Снісар // Укр. ж. хірургії. - 2011.

- № 4 (13). - С.9-15. 6. Великолуг К.А. Роль эндоскопических исследований в экспертно-реабилитационной диагностике больных и инвалидов с оперированным желудком / К.А. Великолуг, Ж.М. Сизова, Е.К. Баранская // РЖГТК. - 2012. - № 1. - С.31-35. 7. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники / Г.А. Меркулов. - М.: Медицина, 1988. - 253 с. 8. Наказ МОЗ України від 13.06.2005 № 271 "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія". 9. Обоснование способа восстановления непрерывности желудочно-кишечного тракта после резекции желудка / Брехов Е.И., Мизин С.П., Репин И.Г. и [др.] // Хирургия. - 2013. - № 6. - С.8-13. 10. 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.- № u 200603422; Заявл.29.03.06; Опубл. 16.10.06, Бюл. № 10.- 4 с. 11. Циммерман Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения / Я.С. Циммерман // Клиническая медицина. - 2012. - № 8. - С.11 - 18. 12. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / За ред. В.Й. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. - Львів: Видавництво Медицина Світу, 2008. - 208 с., іл. 4. 13. Янова О.Б. Альгинаты при лечении постгастрорезекционного эзофагита / О.Б. Янова, В.А. Ким, Е.В. Трейман // Терапев. арх. - 2012. - № 10. - С.48-50.

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ПРОТИВИРАЗКОВИХ ЕФЕКТІВ ПРИ РЕЗЕКЦІЇ ШЛУНКА З ПРИВОДУ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ

А.О. Авраменко

Резюме. Було вивчено механізми противиразкових ефектів, які виникають після резекції шлунка з приводу виразкової хвороби шляхом комплексного обстеження хворих, які в минулому перенесли резекцію шлунка з приводу виразкової хвороби різної локалізації. Було з'ясовано, що в 100% випадків діаметр анастомозу пере-

вищував 2 см, а активна форма гелікобактерної інфекції концентрувалася тільки на слизовій у верхній третині тіла шлунка при низькому ступені обсіменіння - (+) - (++).

Ключевые слова: гелікобактерна інфекція, резекція шлунка, діаметр анастомозу.

MECHANISMS OF FORMATION OF ANTI-ULCER EFFECTS IN CASE OF GASTRIC RESECTION PEPTIC ULCER

A.A. Avramenko

Abstract. We studied the mechanisms of anti-ulcer effects that occurring after gastrectomy for peptic ulcer disease by comprehensive survey of the 36 patients who had a history of gastric resection for peptic ulcer disease of various localization. It was found that the diameter of the anastomosis exceeded 2 cm in 100% of cases, and the active form of *H. pylori* infection was concentrated only in the mucosa in the upper third of the body of the stomach at a low degree of contamination - (+) - (++).

Key words: *Helicobacter pylori* infection, gastric resection, the diameter of the anastomosis.

Department of Human Biology and Animals of the Faculty of Biology

National University. VA Sukhomlinsky, Nikolaev.

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

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.5-8

Надійшла до редакції 05.09.2014

Рецензент - проф. О.І. Федів

© А.А.Авраменко, 2014

УДК 612.014.44:535.37:[546.57:544.777

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

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ОЦІНКА ТОКСИЧНОЇ ДІЇ СРІБНИХ НАНОДЕКАЕДРІВ ЗА ДАНИМИ ЛЮМІНЕСЦЕНТНОЇ МІКРОСКОПІЇ

Ключові слова: наночастинки срібла, інтенсивність люмінесценції, додозалежність.

Резюме. Проведена оцінка інтенсивності люмінесценції у препаратах внутрішніх органів щурів, що виникли внаслідок внутрішньочеревинного введення розчину наночастинок срібла декаедричної форми упродовж 14 днів. Спостерігалось збільшення інтенсивності світіння препаратів, що свідчить про додозалежне накопичення НЧС у нирках, печінці, серці, легенях та головному мозку. Крім цього, виявлено статеву залежність накопичення НЧС у нирках, а саме, інтенсивність люмінесценції на 6-8 ум.од. більша у епітелії звивистих каналців нирок самок, ніж у самців.

Вступ

Наночастки срібла (НЧС) за звичай менші 100 нм та включають в себе 20-15000 атомів срібла. В нанорозмірі срібло володіє особливими фізичними, хімічними та біологічними властивостями [6]. Враховуючи маленькі розміри, загальна площа НЧС максимально збільшена, відповідно збільшуючи активність срібла у співвідношенні до ваги [10].

Аналіз даних літератури свідчить, що наночастки срібла, порівняно зі звичайними мікрочастками, володіють не тільки більш вираженою фармакологічною активністю і токсичністю, здатні проникати в незміненому вигляді через клітинні бар'єри, через гематоенцефалічний бар'єр в центральну нервову систему, циркулювати і накопичуватися в органах і тканинах, викликаючи більш виражені патоморфологічні зміни у внутрішніх органах, а також мають тривалий період напіввиведення [1,4]. При впливі наночастинок срібла на організм чітко простежується зв'язок "доза - ефект" [3, 5]. Токсичність наночастинок залежить від їх розмірів і форми [4].

В 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]. При дослідженні розподілу НЧС у внутрішніх органах тварин спостерігали додозалежну концентрацію наносрібла у крові, шлунку, мозку, печінці, нирках, легенях та яєчках [8,13, 14, 15]. Виявлено статевозалежне накопичення наносрібла в нирках [7, 11,12].

Локалізацію та відносну концентрацію люмінесцентних НЧС у внутрішніх органах можливо встановити за допомогою люмінесцентного мікроскопа. Співвідношення розсіювальної та поглинаючої здатності залежить від розміру металевих частинок. Для металевих частинок з розмірами більше 30 нм розсіювальна здатність стає домінуючою. Інтенсивне розсіювання світла робить можливою візуалізацію нанодекаедрів срібла за допомогою мікроскопії темного поля [9]. Хоча роздільна здатність оптичного мікроскопа і не дозволяє візуалізувати форму та розміри наночастинок безпосередньо, проте на мікрофотографіях, одержаних за допомогою цієї техніки, нанодекаедри помітні у вигляді яскравих точок зеленого кольору [2].

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.

Метою дослідження

Проведення оцінки інтенсивності люмінесценції у внутрішніх органах щурів, що зазнали під гострого впливу *in vivo* НЧС декаедричної форми, отриманих методом фотостимульованого синтезу.

Матеріали і методи

Досліди проводили на 80 статевозрілих щурах обох статей 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 глибокого наркозу згідно до закону України № 3447-1 від 21.02.2006 р. "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Чотирьом групам тварин (по 16 щурів у кожній, по 8 тварин в підгрупі - за статевою належністю) щоденно протягом 14 днів внутрішньочеревинно 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 боргідридодом у присутності натрію цитрату та поліакрилової кислоти, далі здійснювали фотохімічний вплив матрицею світлодіодів з довжиною хвилі 470нм [2]. Дослідження просвічуваної електронної мікроскопії показали, що отримані наноматеріали мають структуру плоских декаєдрів з поперечним діаметром близько 45нм та висотою 30-40 нм. В якості стабілізатора використовували полівініл-

піролідон.

Інтенсивність люмінесценції у зеленому діапазоні визначали за допомогою комп'ютерної мікроденситометрії за шкалою 256 градацій (від 0 до 255 ум.од.) у комп'ютерній програмі GIMP (вільна ліцензія, версія 2.82) на цифрових мікрофотографіях, які отримані за допомогою мікроскопа ЛЮМАМ-Р8 та цифрової камери Olympus-SP550UZ.

Обговорення результатів дослідження

Проведені дослідження внутрішніх органів піддослідних тварин 4 (за дози 0,1 мг/кг) та 5 груп (контроль) свідчать про ледь виражену люмінесценцію (можливо, спонтанну), виміряти її було неможливо, оскільки таке слабке світіння не фіксувала матриця цифрової камери навіть при ISO 6400. Водночас відмічена виражена дозозалежна інтенсивність люмінесценції у внутрішніх органах тварин 1 (за дози 10 мг/кг), 2 (5 мг/кг) та 3 (1 мг/кг) груп, а саме у нирках, серці, печінці, легенях та головному мозку. При дослідженні ниркової тканини помічена статеві залежність, що характеризувалася більш інтенсивним світінням у препаратах нирок самок щурів (табл.1).

Таблиця 1

Середня інтенсивність люмінесценції в епітелії звивистих каналців нирки

Доза розчину НЧС, мг/кг	Середня інтенсивність люмінесценції в епітелії звивистих каналців нирки, ум.од.	
	самки	самці
0,1	-	-
1	92,0±1,8	84,0±1,8
5	90,0±1,9	82,0±1,9
10	67,0±1,6	61,0±1,5

При дослідженні тканини нирки 1, 2 та 3 груп виявлено чітку дозозалежну інтенсивність люмінесценції. Так, інтенсивність світіння в епітелії звивистих каналців нирки становила у середньому 88,0±1,4, 86,0±1,7 та 64,0±1,4 ум.од. відповідно, хоча відмічалися окремі каналці з більш інтенсивним світінням - до 134-148 (1 група) та 131-144 (2 група) ум.од. (Рис.1). При чому, відмічена статеві відмінність по епітелію звивистих каналців, а саме інтенсивність люмінесценції на 6-8 ум.од. більша у препаратах нирок самок, ніж у самців (табл.1). У клубочках інтенсивність люмінесценції зафіксована із середнім значенням 58,0±0,9, 57,0±1,1 та 55,0±1,4 ум.од. відповідно.

Огляд препаратів печінки 1, 2 та 3 груп також свідчить про дозозалежний розподіл НЧС. Так, інтенсивність люмінесценції у зеленому діапазоні

згідно комп'ютерної мікроденситометрії в гепатоцитах становила 57,0±0,9, 57,0±1,4 та 44,0±1,2 ум.од., в стінці кровоносних судин портальних трактів та центральних вен - 128,0±2,2, 126,0±2,5 та 45,0±1,7 ум.од. відповідно, з максимальною концентрацією на поверхню препаратів 1 та 2 груп (Рис.2).

Дослідження серцевої тканини вказують, що інтенсивність люмінесценції в кардіоміоцитах міокарда складала 54,0±0,8 ум.од. в 1 та 2 групах, і 41,0±1,6 ум.од. в 3 групі (Рис.3).

При огляді легеневої тканини піддослідних тварин 1, 2 та 3 груп виявлено дозозалежне світіння. Так, інтенсивність люмінесценції в альвеолоцитах даних препаратів становила 59,0±1,2, 58,0±1,4 та 48,0±1,2 ум.од., а в епітелії бронхів - 68,0±1,5, 64,0±1,9 та 48,0±1,3 ум.од.

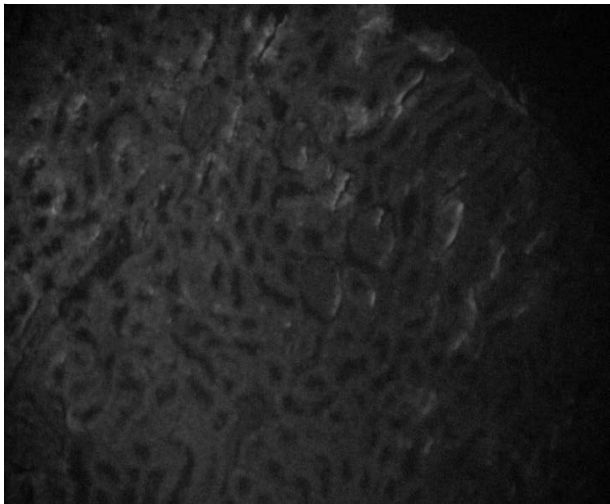


Рис. 1. 1 група дослідження. Нирка щура. Люмінесценція нефарбованого гістологічного парафінового зрізу до депарафінізації. Мікрофотографія. Об.Л20х. Ок.10х.

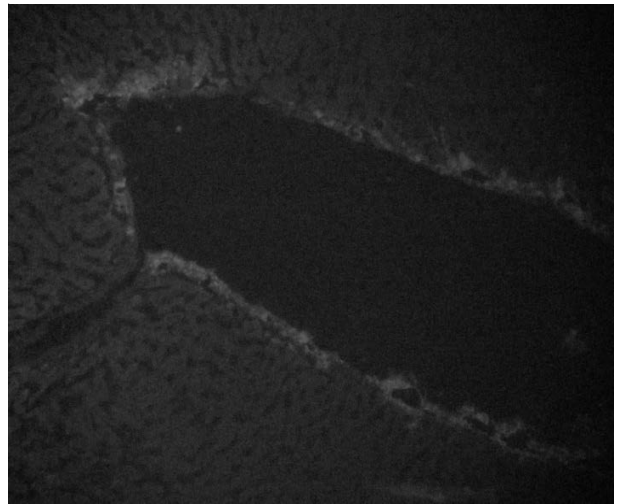


Рис. 2. 1 група дослідження. Печінка щура. Люмінесценція нефарбованого гістологічного парафінового зрізу до депарафінізації. Мікрофотографія. Об.Л20х. Ок.10х.



Рис. 3. 1 група дослідження. Серце щура. Люмінесценція нефарбованого гістологічного парафінового зрізу до депарафінізації. Мікрофотографія. Об.Л20х. Ок.10х.

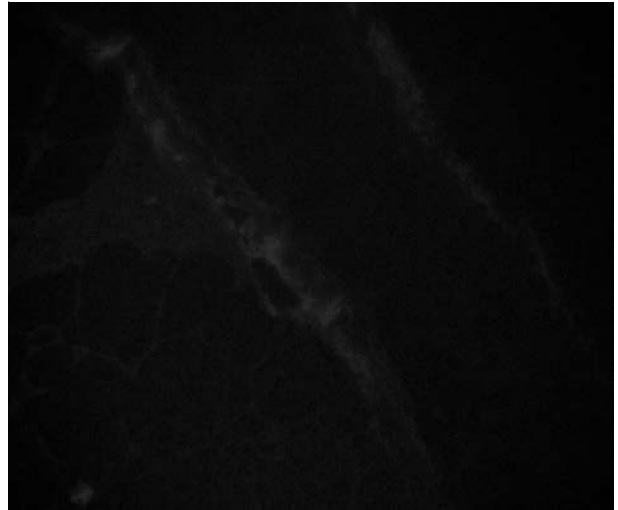


Рис. 4. 1 група дослідження. Легеня щура. Люмінесценція нефарбованого гістологічного парафінового зрізу до депарафінізації. Мікрофотографія. Об.Л20х. Ок.10х.

відповідно (Рис.4).

Інтенсивність люмінесценції у зеленому діапазоні згідно комп'ютерної мікроденситометрії в тканині мозку (клітини ідентифікувати неможливо) становила $28,0-29,0 \pm 0,6$ ум.од. (Рис.5).

Висновки

1. За допомогою люмінесцентної мікроскопії встановлено дозозалежне накопичення НЧС декаедричної форми розміром 45 нм у внутрішніх органах лабораторних щурів. Інтенсивність люмінесценції зростає в ряду: печінка, нирки, легені, серце та головний мозок.

2. Виявлено статеву залежність накопичення НЧС у нирках, а саме, інтенсивність люмінесценції на 6-8 ум.од. більша у епітелії звивистих каналців нирок самок, ніж у самців.



Рис. 5. 1 група дослідження. Головний мозок щура. Люмінесценція нефарбованого гістологічного парафінового зрізу до депарафінізації. Мікрофотографія. Об.Л20х. Ок.10х.

Література. 1.Бойчук Т.М. До проблеми оцінки токсичності наночастинок срібла / Т. М. Бойчук, Н. Й. Андрийчук, Л. І. Власик // Клінічна та експериментальна патологія. - 2012. - Т.ХІ, №4(42). - С. 151-158. 2.Ліка А.І. Фотостимульоване відновлення йонів Аргентуму з утворенням декаедричних наночастинок / А.І. Ліка, І.А. Чікірка, Ю.Б Халавка // Науковий вісник Чернівецького університету. - 2011. - Вип. 555.: Хімія. - С. 40-43. 3.Москаленко В. Ф. Екологічні і токсиколого-гігієнічні аспекти біологічної безпеки наночастинок, наночастинок та наноматеріалів (аналітичний огляд) / В. Ф. Москаленко, О. П. Яворовський // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. - 2009. - № 3. - С. - 25-35. 4.Наноматеріали: стан та перспективи наукових досліджень у морфології / О.О. Савенкова, В.Ф. Шаторна, І.С. Чекман та ін. // Вісник ЛНУ ім. Т. Шевченка. -2011. -№ 18 (229). - С. 151-158. 5.Проданчук Н.Г. Нанотоксикологія: состояние и перспективы исследований / Н. Г. Проданчук, Г.М. Балан / Современные проблемы токсикологии. - 2009. - № 3-4. - С. 4-20. 6.Chen X. Nanosilver: A nanoparticle in medical application / X. Chen, H. J. Schluesener // Toxicology Letters. - 2008. - No 176. - P. 1-12. 7.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. 8.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. 9.McFarland A. D. Single Silver Nanoparticles as Real-Time Optical Sensors with Zeptomole Sensitivity / A. D. McFarland and R. P. Van Duyne // Nano Letters. - 2003. - Vol. 3, No. 8. - P. 1057-1062. 10.Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities / Chun-Nam Lok, Chi-Ming Ho, Rong Chen et al. // Journal of Biological Inorganic Chemistry. - 2007. - Vol. 12. - P. 527-534. 11.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. 12.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. 13.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. 14.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. 15.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.

ОЦЕНКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СЕРЕБРЯНЫХ НАНОДЕКАЭДРОВ ПО ДАННЫМ ЛЮМИНЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ

Л.И. Власык, Н.Й. Андрийчук, И.С. Давыденко

Резюме. Проведена оценка интенсивности люминесценции в препаратах внутренних органов крыс, вознивших вследствие внутрибрюшинного введения раствора наночастиц серебра (НЧС) в форме декаэдра на протяжении 14 дней. Наблюдалось увеличение интенсивности свечения определенных препаратов, что свидетельствует о дозозависимом накоплении НЧС в почках, печени, сердце, легких и головном мозге. Кроме этого, выявлено половую зависимость накопления НЧС в почках, а именно, интенсивность люминесценции на 6-8 усл.ед. больше в эпителии извилистых канальцев почек самок, чем у самцов.

Ключові слова: наночастиці срібра, інтенсивність люмінесценції, дозозависимість.

ASSESSMENT OF TOXIC EFFECT OF SILVER NANODECAHEDRONS ACCORDING TO LUMINESCENCE MICROSCOPY

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

Abstract. There was carried out the assessment of luminescence intensity in preparation of internal organs of experimental animals as a result of fourteen-day intraperitoneal injections of decahedron-shape silver nanoparticles. It was observed increasing of luminescence intensity of definite preparations that testifies to dose dependence accumulation of silver nanoparticles in kidneys, liver, heart, lungs and brain. Besides these, gender-related accumulation of silver nanoparticles was revealed in kidneys, i.e. luminescence intensity was 6-8 reference units higher in epithelium of kidney's convoluted tubules of female rats than male rats.

Key words: silver nanoparticles, luminescence intensity, dose-relation.

Bukovinian State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50).-P.09-12.

Надійшла до редакції 15.12.2014

Рецензент – проф. І.І.Заморський

© Л.І.Власик, Н.Й. Андрийчук, І.С. Давыденко, 2014

УДК 616.53-002-02:616.523-06]:612.017.1.018

*Н.О. Волошина,**О.І. Денисенко*Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ В
ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА
ВУГРИ ВУЛЬГАРНІ НА ТЛІ ІНФЕКЦІЇ
ВІРУСІВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ I ТА II
ТИПІВ****Ключові слова:** вульгарні вугри, інфекція вірусів простого герпесу, цитокіни, лікування, інозину пранобекс.**Резюме.** Проанализировано изменение уровня кислотности и Резюме. Метою роботи було визначити динаміку про- та протизапальних цитокінів у процесі комплексного лікування хворих на акне на тлі інфекції вірусів простого герпесу I та II типів.**Вступ**

Вугри вульгарні (акне) - поширене хронічне захворювання шкіри, яке в останні роки має тенденцію до більш важкого клінічного перебігу зі зниженням якості життя та дієздатності пацієнтів [3,11].

За даними сучасних досліджень, вульгарні акне - поліфакторний дерматоз з утворенням вогнищ перифолікулярного запалення сально-волосяних мішечків на тлі гіперпродукції салових залоз, патологічної десквамації епітелію себаційних фолікулів та активації сапрофітних й умовно патогенних мікроорганізмів. Розвитку дерматозу сприяють генетична схильність, розлади нейроендокринної регуляції, метаболічні порушення тощо [4, 17].

Також доведено, що однією з важливих ланок патогенезу акне є дисбаланс системного імунітету пацієнтів [2, 3, 8]. Проте відсутність однозначних поглядів щодо спрямування функціонування та ступеня кількісних і якісних змін імунної системи при різних ступенях тяжкості акне визначає актуальність та доцільність подальших поглиблених їх досліджень у хворих на акне.

Згідно із сучасними принципами успішності імунореабілітації пацієнтів ключовим положенням є ерадикація (чи пригнічення) основної причини (причин) їх імунodefіцитного стану. У випадку акне одним із таких засобів є антибактеріальні препарати, дія яких спрямована на пригнічення діяльності основних бактеріальних збудників дерматозу: *Propionibacterium acnes* та супутньої стрепто-стафілококової флори [4, 8, 17]. Проте труднощі ліквідації інфекційних збудників у вогнищах запалення виникають за наявності асоціацій інфекційних чинників, особливо вірусної природи, які часто є тригерами торпідності пере-

бігу та зниження результатів лікування будь-яких бактеріальних інфекцій, оскільки є чутливими лише до антивірусних і нечутливими - до антибактеріальних засобів. Однією з найбільш поширених вірусних інфекцій є герпесвірусна група, а саме - вірусів простого герпесу I та II типів (ВПГ 1/2) [1, 5, 12, 14]. За даними сучасних досліджень [6], на теренах СНД залежно від віку і скупченості населення ВПГ 1/2 інфіковано від 40 до 90% осіб, проте лише близько 20% з них мають клінічні прояви герпес-вірусної інфекції саме в період реактивації інфекційного процесу [15, 16]. За різноманітністю клініки і впливу герпесвірусної інфекції на супутні захворювання, наголошується на міждисциплінарний характер розгляду цієї проблеми [5, 7, 9]. В останні роки в усіх країнах світу активно вивчається тригерна роль герпесвірусних інфекцій в ревматології й пульмології, а також у дерматології [14, 16]. Враховуючи властиві герпесвірусній інфекції пантропізм, убіквітарність, імуносупресивність, алергенність та можливу онкогенність, висловлюється науково обгрунтоване ствердження, яке базується на метааналізі наукових досліджень за останні 20 років, про те, що лікарі всіх спеціальностей повинні вміти правильно діагностувати й лікувати реактивовані форми герпес-вірусних інфекцій в рамках своїх кваліфікаційних повноважень [7].

Саме з цих позицій нами проведено вивчення впливу реактивованої форми інфекцій вірусів простого герпесу I та II типів на клінічні прояви середньотяжких і тяжких ступенів акне, внаслідок чого встановлено на їх тлі переважання (в 2,3 - 3 рази) частоти випадків тяжких форм дерматозу, більш істотних змін імунних порушень пацієнтів за наявності гірших показників результатів їх лікування - у 2 рази вищий показник рецидивів та, відповідно, в 1,9 раза коротшу тривалість ремісій

дерматозу, в тому числі - за одночасного застосування антивірусних засобів системної дії [2]. Зважаючи на отримані дані, актуальним, на наш погляд, було провести більш поглиблене вивчення у даної категорії хворих на акне й інших ланок запального процесу, зокрема динаміки у процесі їх лікування показників цитокінової ланки регуляції, оскільки цитокіни, як відомо, відіграють важливу роль у регуляції запальних та імунних процесів в організмі пацієнтів [10, 13].

Мета дослідження

Визначити у хворих на вугри вульгарні із супутньою інфекцією вірусів простого герпесу I та II типів динаміку показників про- та проти-запальних цитокінів у процесі комплексного лікування із застосуванням системних антивірусних препаратів.

Матеріал і методи

Під спостереженням перебували 40 хворих на вульгарні акне із середньотяжким (20 осіб) та тяжким (20 осіб) клінічним перебігом віком від 20 до 26 років, з них 23 - особи жіночої та 17 - чоловічої статі. Давність дерматозу в обстежених пацієнтів коливалася в межах 2 - 5 років. Групу контролю склали 20 практично здорових осіб подібного віку.

Діагностична і лікувальна програма щодо хворих на акне здійснювалася відповідно до Наказу МОЗ України №312 від 08.05.2009 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання". Виявлення інфекцій ВПГ 1/2 у хворих на акне проводили згідно клінічного протоколу надання медичної допомоги хворим з

імунодефіцитними порушеннями з проявами герпесвірусної інфекції I і II типів та Наказу МОЗ України № 626 від 08.10.2007 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями".

У хворих на вульгарні акне досліджували рівень у сироватці крові про- й проти-запальних цитокінів: туморнекротичного фактора α (ТНФ- α), інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β), інтерлейкіну - 4 (ІЛ-4) та інтерферону γ (ІНФ- γ), визначення яких проводили за допомогою специфічних реактивів фірми Bender MedSystems GmbH (Австрія) методом твердофазового імуноферментного аналізу за інструкцією виробника.

Статистичний аналіз результатів дослідження проведено методами статистичного аналізу з використанням комп'ютерної програми PAST Version 2.05 (2001). Різницю показників вважали вірогідною при значеннях $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Унаслідок проведених досліджень у хворих на вугри вульгарні перед початком лікування встановлено (табл. 1) істотне підвищення в сироватці крові вмісту прозапальних цитокінів ТНФ- α і ІЛ-1 β , рівень яких порівняно з аналогічними показниками осіб контрольної групи був найвищим у пацієнтів із тяжкими проявами акне (збільшення відповідно: в 3,2 та 3,0 рази, $p < 0,001$; у хворих на акне із середнім ступенем тяжкості - в 2,3 та 1,9 рази).

Відомо, що ФНП- α є одним із перших, найбільш важливих медіаторів запалення у патогенезі бактеріальних, вірусних та грибкових інфекцій, який індукує каскад продукції інших прозапальних цитокінів, у першу чергу ІЛ-1 β [6,

Таблиця 1

Показники вмісту цитокінів у сироватці крові хворих на вульгарні вугри залежно від ступеня тяжкості дерматозу

Досліджувані показники, одиниці виміру	Хворі на вугри вульгарні, n=20		Контрольна група, n=20
	Середній ступінь тяжкості, n ₁ =20	Тяжкий ступінь акне, n ₂ =20	
Фактор некрозу пухлин- α , пк/мл	92,1 \pm 6,54*	124,4 \pm 7,26* $p_{1-2} < 0,001$	38,6 \pm 3,42
Інтерлейкін-1 β , пг/мл	69,4 \pm 4,82*	109,1 \pm 5,42* $p_{1-2} < 0,001$	35,7 \pm 3,24
Інтерлейкін-4, пг/мл	32,3 \pm 3,12	34,3 \pm 3,54 $p_{1-2} > 0,05$	26,8 \pm 2,56
Інтерферон- γ , пг/мл	24,6 \pm 2,43	27,1 \pm 3,68 $p_{1-2} > 0,05$	19,2 \pm 2,25

Примітки:

- * - вірогідність різниці показників порівняно з контрольною групою ($p < 0,01-0,001$).
- p_{1-2} - вірогідність різниці показників між групами хворих на акне із середньотяжким та тяжким ступенями акне

13]. ФНП- α продукується переважно мононуклеарними лейкоцитами, він сприяє адгезії лейкоцитів до ендотелію, активізує лімфоцити, моноцити та гранулоцити. Місцева продукція ФНП- α у вогнищі запалення посилює хемотаксис гранулоцитів і макрофагів у відповідну ділянку запалення і посилює фагоцитоз. Вважають, що ФНП- α також є медіатором деструкції тканин при хронічному запаленні і, за певних умов, а саме - тяжкого перебігу вульгарних вугрів може сприяти утворенню стійких вторинних змін шкіри - рубців [10, 13].

Інший досліджуваний прозапальний цитокін ІЛ-1 β продукується активованими макрофагами після стимуляції антигенами мікроорганізмів і є головним індуктором гострої фази запалення чи загострення хронічної інфекції, одним із основних медіаторів впливу імунної системи на ендокринну систему, індукує стероїдогенез, нейтрофіліоз, лихоманку, а також бере участь у регуляції імунної відповіді, стимулюючи Т- і В-лімфоцити та гранулоцити [10].

Визначення у хворих на вульгарні вугри протизапальних цитокінів виявило (табл. 1) лише тенденцію ($p > 0,05$) до підвищення порівняно із показниками осіб контрольної групи вмісту в сироватці крові ІЛ-4 (при середній тяжкості акне - на 18,5%, при тяжкій формі дерматозу - на 26,8%) та ІНФ- γ (відповідно - на 29,8% та 39%).

Встановлено, що ІЛ-4 є протизапальним цитокіном, який продукується тучними клітинами та Т-хелперами II типу, він пригнічує продукцію прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-8. Водночас ІЛ-4 сприяє диференціації Т-хелперів O у Th II типу, а також є активатором гуморального імунітету, стимулює проліферацію В-лімфоцитів, активує синтез IgG4 і IgE. Інший досліджуваний протизапальний цитокін ІНФ- γ продукується Т-хелперами I типу, він активує клітинний імунітет, гіперчутливість уповільненого типу, стимулює діяльність натуральних кілерів, макрофагів та нейтрофілів, забезпечуючи протівірусну, протибактеріальну та протигрибову резистентність організму [10].

Отже, згідно з результатами досліджень, у хворих на акне середнього і важкого ступенів тяжкості має місце значне переважання рівнів прозапальних цитокінів синергічної дії - ТНФ- α та ІЛ-1 β на тлі помірного та недостатнього, як свідчить вираженість клінічних проявів акне, підвищення протизапальних цитокінів - ІЛ-4 та, особливо, ІНФ- γ , який, як вважають, має найбільш пряме відношення до антивірусного та антибактеріального захисту організму [10].

З метою визначення ролі коморбідної інфекції

ВПГ 1/2 у хворих на акне, в яких провідним інфекційним чинником пустульозних елементів висипки є *Propionibacterium acnes* в асоціації із стрепто- та стафілококовими бактеріями, взяті на облік пацієнти були розподілені на дві групи, яким застосовували різні методи лікування. Хворим групи порівняння (підгрупа А - 20 осіб, з них 10 осіб із середньотяжким та 10 осіб - тяжким клінічним перебігом акне) призначали стандартне лікування із застосуванням системного антибіотика (доксидиклін 0,1 г на добу), місцево - ретиноїд (адапален) та антибактеріальний препарат (бензоїлу пероксид) у гелевих формах (згідно рекомендацій до цих засобів). Пацієнтам основної групи (підгрупа Б - 20 осіб, з них 10 - із середньотяжким та 10 - із тяжким клінічним перебігом акне) призначали комплексну терапію із застосуванням системного протівірусного препарату з імуномодулювальними властивостями - інозину пранобекс ("Гропринозин") впродовж 20 днів (при середній тяжкості акне) та 28 днів (при тяжкому перебігу акне), а також додаткове призначення (з 21-го дня) імуноотропного засобу тималіну (по 10 мг внутрішньом'язово, 7-12 ін'єкцій залежно від ступеня тяжкості дерматозу).

Оцінку ефективності різних методів терапії вульгарних вугрів проводили через один місяць від початку лікування пацієнтів. За оцінкою клінічних даних, упродовж перших двох тижнів істотної різниці при застосуванні різних методів лікування не відмічено, проте з 14-го дня (у пацієнтів із середнім ступенем тяжкості акне) та з 20-го дня (у випадку тяжких форм акне) регрес елементів висипки та соматичний статус у хворих підгрупи Б був дещо кращим і до 30-го дня лікування із 10 пацієнтів цієї підгрупи із середнім ступенем тяжкості акне у 5 (50,0%) осіб клінічні прояви дерматозу відповідали критеріям легкого ступеню акне, а із 10 осіб із тяжким ступенем акне у 4 (40,0%) пацієнтів прояви дерматозу відповідали критеріям середнього ступеня дерматозу. У групі порівняння (підгрупа А) за цей період із 10 пацієнтів із середнім ступенем тяжкості відповідали критеріям легкого ступеня три особи (30,0%) та з того ж числа хворих із тяжким ступенем дерматозу відповідали критеріям середнього ступеня тяжкості акне лише два (20,0%) пацієнти.

Результати визначення динаміки досліджуваних цитокінів у хворих на вульгарні вугри, яким застосовували впродовж одного місяця різні методи лікування дерматозу, представлено в таблиці 2.

Як свідчать результати досліджень, наведені в

Таблиця 2

Показники вмісту цитокінів у сироватці крові хворих на вульгарні вугри внаслідок застосування різних методів лікування

Досліджувані показники, одиниці виміру	Хворі на вугри вульгарні, n=40						Контрольна група, n=20
	Середній ступінь тяжкості, n=20			Тяжкий ступінь акне, n=20			
	До лікування	Після лікування		До лікування	Після лікування		
підгрупа А (n ₁ =10)		підгрупа Б (n ₂ =10)	підгрупа А (n ₁ =10)		підгрупа Б (n ₂ =10)		
Фактор некрозу пухлин- α , пг/мл	92,1 \pm 6,54*	72,4 \pm 4,37*	66,2 \pm 4,52*#	124,4 \pm 7,26*	98,6 \pm 5,18*#	89,3 \pm 6,32*#	38,6 \pm 3,42
Інтерлекін-1 β , пг/мл	69,4 \pm 4,82*	55,1 \pm 4,63*#	51,6 \pm 5,42*#	109,1 \pm 5,42*	76,8 \pm 5,09*#	72,3 \pm 4,82*#	35,7 \pm 3,24
Інтерлекін-4, пг/мл	32,3 \pm 3,12	37,2 \pm 2,52*	40,7 \pm 3,23*	34,3 \pm 3,54	36,2 \pm 3,88	38,6 \pm 4,14	26,8 \pm 2,56
Інтерферон- γ , пг/мл	24,6 \pm 2,43	27,2 \pm 3,43	36,1 \pm 3,54*#	27,1 \pm 3,68	29,2 \pm 3,76*	31,3 \pm 4,25*	19,2 \pm 2,05

Примітки:

1.* – вірогідність показників у хворих порівняно з контрольною групою.

2.# – вірогідність різниці показників у підгрупах хворих до і після лікування

табл. 2, внаслідок одномісячного курсу лікування вульгарних акне із застосуванням стандартної та комплексної терапії встановлено вірогідну ($p < 0,05$) позитивну динаміку щодо вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів ТНФ- α та ІЛ-1 β у пацієнтів основної групи як із середньотяжким (зменшення відповідно на 28,1% і 25,6%), так і тяжким клінічним перебігом дерматозу (зменшення відповідно на 28,2% і 33,7%), хоча вони і не досягли рівнів цих показників в осіб контрольної групи. Менш виразна тенденція до нормалізації рівнів досліджуваних цитокінів виявлена у пацієнтів групи порівняння - вірогідне ($p < 0,05$) зменшення ТНФ- α лише у хворих на тяжкі форми акне (на 20,7%) та ІЛ-1 β у пацієнтів із середньотяжким та тяжким клінічним перебігом дерматозу (зменшення відповідно на 20,6% і 29,6%) зі збереженням вірогідної різниці з показниками осіб контрольної групи та без вірогідної різниці цих показників між різними підгрупами (А і Б) обстежених хворих на акне.

Наприкінці комплексного лікування (табл. 2) у пацієнтів основної групи із середнім ступенем тяжкості констатовано вірогідне ($p < 0,05$) підвищення рівня протизапального цитокіну інтерферону- γ (на 46,7%) за лише тенденції ($p > 0,05$) до підвищення рівня інтерлейкіну-4 (на 26,0%). Рівні цих протизапальних цитокінів у хворих основної групи з тяжкими проявами дерматозу та у хворих на акне групи порівняння мали лише тенденцію до підвищення без вірогідної різниці з їх початковими рівнями та без вірогідної їх

міжгрупової різниці.

Таким чином, у хворих на середньотяжкі та тяжкі форми акне внаслідок застосування на тлі реактивованої форми інфекції вірусів простого герпесу I та II типів комплексного лікування з призначенням системного протівірусного препарату з імуномодулювальними властивостями (інозину пранобекс) констатовано вірогідну позитивну динаміку вмісту в сироватці крові прозапальних цитокінів ТНФ- α і ІЛ-1 β за менш виразної позитивної динаміки протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІНФ- γ , переважно в пацієнтів із середнім ступенем тяжкості дерматозу. Водночас у хворих на акне порівняльної групи наприкінці одномісячного терміну стандартного лікування виявлено менш істотні зміни досліджуваних показників чи лише тенденцію до їх нормалізації. Збереження дисбалансу про- й протизапальних цитокінів у крові цих пацієнтів наприкінці лікування свідчать про наявність вагомих патофізіологічних чинників тяжкого чи середньотяжкого перебігу акне та недостатніх результатів одномісячного курсу лікування таких хворих, що в цілому обґрунтовує необхідність удосконалення та подовження тривалості існуючих методів терапії даного дерматозу. Водночас додаткове застосування хворим на акне основної групи інозину пранобексу покращує клінічні та імунологічні показники їх лікування, особливо в аспекті стимулювання продукції інтерферону- γ , якому властиві протівірусна та антибактеріальна активності [13], проте

збереження вірогідної різниці досліджуваних цитокінів з аналогічними показниками в осіб контрольної групи свідчить про необхідність продовження тривалості курсу імуностимулювальної терапії таких пацієнтів.

Висновки

1. У хворих на середньотяжкі та тяжкі форми вульгарних вугрів на тлі супутньої інфекції вірусів простого герпесу I та II типів встановлено дисбаланс про- і протизапальних цитокінів (ТНФ- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІНФ- γ) з наявністю залежності зі ступенем тяжкості дерматозу.

2. Застосування хворим на акне на тлі супутньої інфекції вірусів простого герпесу I та II типів комплексної терапії з додатковим призначенням антивірусного препарату з імуномодулювальними властивостями инозину пранобексу покращує клінічні результати їх лікування та зумовлює вірогідну позитивну динаміку вмісту в сироватці крові прозапальних (ТНФ- α , ІЛ-1 β) та протизапального (ІЛ-4) цитокінів.

3. Збереження наприкінці одномісячного курсу комплексної терапії хворих на середньотяжкі та тяжкі форми акне вірогідної різниці досліджуваних про- й протизапальних цитокінів з аналогічними показниками в осіб контрольної групи є однією з можливих патофізіологічних ланок торпідного перебігу вугрової хвороби та свідченням необхідності продовження тривалості курсу імуностимулювальної терапії таких пацієнтів.

Перспективою подальших досліджень є визначення динаміки про- й протизапальних цитокінів у хворих на вугри вульгарні внаслідок застосування в їх комплексному лікуванні додаткових курсів імуностимулювальної терапії.

Література. 1. Белозеров Е.С. Болезни герпесвирусной группы / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков. - Элиста: АПП "Джангар", 2005 - 64 с. 2. Волошина Н.О. Вплив коморбідної інфекції вірусів простого герпесу I-го та II-го типу на клінічну картину, перебіг захворювання та імунний статус хворих на вульгарні вугри / Н. О. Волошина, О.І. Денисенко, В.Д. Москалюк // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. - 2014. - № 2 (53). - С. 27-33. 3. Денисенко О.І. Стан клітинного і гуморального системного імунітету та фагоцитозу у хворих на вугрову хворобу / О.І. Денисенко, Г.В. Іринчин // Дерматовенерол. Косметол. Сексопатол. - 2008. - № 1-2(11). - С. 41-45. 4. Дерматологія, венерологія: підручник / за ред. В.І. Степаненка. - К.: КІМ, 2012. - 848 с. 5. Дранник Г.М. TORCH - інфекції: герпес / Г.М. Дранник, О.В. Свідро // Клініч. імунол., алергол., інфектол. - 2006 - № 1. - С. 68-72. 6. Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. - СПб.: Спец. лит., 2006. - С. 63-75. 7. Казмирчук В.Е. Рекомендации по лечению герпесвирусных инфекций человека / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев // Укр. мед. часопис. - 2012. - № 5 (91). - С. 94-105. 8. Коган Б.Г. Диагностика і моніторинг рецидивуючого герпесу шкіри і слизових оболонок у пацієнтів із вторинною імунною недостатністю герпесвірусного генезу / Б.Г. Коган, О.С. Олійник // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. - 2010. - № 3(38). - С. 212-220. 9. Коляденко В.Г.

Герпесвирусные инфекции как медицинская проблема / В.Г. Коляденко // Новости мед. и фармации. - 2007. - № 5(209). - С. 11-13. 10. Котлинский С.А. Цитокины / С.А. Котлинский, А.С. Симбирцев. - СПб.: Фолиант, 2008. - 360 с. 11. Кутасевич Я.Ф. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни Кутасевич Я.Ф., Маштакова И.А. // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. - 2011. - № 3(42). - С. 66-72. 12. Мавров Г.И. Эпидемиология герпетической инфекции и герпес-ассоциированных заболеваний / Г.И. Мавров, М.Э. Запольский // Укр. ж. дерматол., венерол., косметол. - 2013. - № 2(49). - С. 17-22. 13. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б.А. Никулин. - М.: ГЭОТАР - Медик, 2008. - 376 с. 14. Fatahzadeh M. Human herpes simplex virus infection: epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis and management / M. Fatahzadeh, A. Schwartz // J. Am. Acad. Dermatol. - 2007. - Vol. 57, № 5. - P. 737-746. 15. Fuyie Xu. Trends in Herpes Simplex Virus Type I and II Seroprevalence in the United States / Fuyie Xu, M.R. Sternleez, B.J. Kottiri [et al.] // JAMA. - 2006. - Vol. 296, № 8. - P. 964-973. 16. Malkin J.E. Orofacial Herpes simplex virus type S infection. Recommendations from the IHME Management Strategies Workshop / J.E. Malkin. - Cambridge Med. Pub. - 2004. - P. 17-27. 17. Topical antibiotic monotherapy prescribing practices in acne vulgaris / Hoover W.D., Davis S.A., Fleischer A.B., Feldman S.R. // J. Dermatol. Treatment. - 2014. - Vol. 25, № 2. - P. 97-99.

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ КРОВИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ УГРЯМИ ВУЛЬГАРНЫМИ НА ФОНЕ ИНФЕКЦИИ ВИРУСОВ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА I И II ТИПОВ

Н.А. Волошина, О.И. Денисенко

Резюме. Целью работы было определить динамику про- и противовоспалительных цитокинов в процессе комплексного лечения больных акне на фоне инфекции вирусов простого герпеса I и II типов.

Материал и методы. В 40 больных акне среднетяжелого и тяжелого степеней тяжести на фоне реактивированной формы инфекции вирусов простого герпеса I и II типов (ВПГ 1/2) изучена динамика показателей цитокинового профиля (ТНФ- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4 и ИНФ- γ) в результате применения комплексного лечения.

Результаты. У больных акне установлено отчетливое, прогрессирующее по степени тяжести дерматоза, повышение в сыворотке крови уровней провоспалительных цитокинов ТНФ- α и ИЛ-1 β и незначительное - противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИНФ- γ . В течении месячного срока комплексного лечения отмечено существенное уменьшение дисбаланса про- и противовоспалительных цитокинов, однако с сохранением достоверной разницы с аналогичными показателями лиц контрольной группы. Установлено, что включение в лечебный комплекс акне инозина пранобекса существенно улучшает результаты комплексного лечения больных основной группы.

Выводы. У больных акне средней и тяжелой степени тяжести на фоне реактивированной инфекции вирусов простого герпеса I и II типов имеет место выразительный, прогрессирующий по тяжести дерматоза, дисбаланс показателей про- и противовоспалительных цитокинов при умеренной тенденции к уменьшению в течение месячного срока комплексного лечения с применением антивирусного препарата инозина пранобекса, также улучшение клинических результатов комплексной терапии данного дерматоза.

Ключевые слова: вульгарные угри, инфекция вирусов простого герпеса, цитокины, лечение, инозина пранобекс.

**CYTOKINE PROFILE OF BLOOD IN THE
TREATMENT DYNAMICS OF PATIENTS WITH ACNE
VULGARIS WITH INFECTION HERPES SIMPLEX
VIRUS TYPES I AND II**

N.O. Voloshyna, O.I. Denysenko

Abstract. The aim of the research was to study the dynamics of pro- and antiinflammatory cytokines in connection with the treatment of patients with acne against a background of infection with herpes simplex virus types I and II.

Material and methods. The dynamics of cytokine profile indices (TNF- α , IL-1 β , IL-4 and IFN- γ) as a result of multimodality treatment has been studied in 40 patients with moderate acne and severe forms against a background of reactivated infection with herpes simplex virus types I and II (HSV 12).

Results. Initially expressed progressive severity of the disease as to increased levels of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β , small - anti-inflammatory cytokines IL-4 and IFN- γ has been established in patients with acne. During the one-month period of a combined treatment a significantly decrease of

imbalance degree of pro- and anti-inflammatory cytokines has been established but their parameters are reliably worse in comparison with the patients of the control group. It has been stated that inclusion inosine pranobex into medical complex significantly results of multimodality treatment in the patients of the main group.

Conclusions. In patients with moderate and severe acne against a background of reactivated infection with herpes simplex virus types I and II there is a distinct, progressive by dermatosis severity, imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines indices in the serum at moderate tendency to treatment one-month period of decrease with application of inosine pranobex antiviral preparation. Antiviral drug inosine pranobex improves results of complex treatment.

Key words: acne vulgaris, herpes simplex virus infection, cytokines, treatment, inosine pranobex.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P. 13-18.

Надійшла до редакції 20.11.2014

Рецензент – проф. О.І. Федів

© Н.О. Волошина, О.І. Денисенко, 2014

УДК 618.3-06-063.71:7126.91-045.6

Н.А. Гайструк

Вінницький національний медичний
університет ім. М. І. ПироговаСТАН КОМПЛЕКСУ "МАТИ-ПЛАЦЕНТА-
ПЛІД" ПРИ БАГАТОПЛІДНІЙ ВАГІТНОСТІ

Ключові слова: багатоплідна вагітність, плацентарна недостатність.

Резюме. Результати проведених досліджень показали, багатоплідна вагітність є чинником ризику розвитку плацентарної недостатності. Для своєчасної діагностики й ефективного контролю за лікувально-профілактичними заходами, що проводяться, необхідно використовувати динамічні ехографічні та доплерометричні дослідження та проводити адекватну оцінку функціонального стану комплексу мати-плацента-плід.

Вступ

За останні три десятиріччя у світі відбулося різке зростання частоти багатоплідної вагітності, яка досі вважалась певною біологічною константою. Така тенденція характерна, в першу чергу, для економічно розвинутих країн, але поступово поширюється і на інші країни. Частково це пов'язується зі збільшенням відсотку вагітностей у жінок віком понад 35 років, частково - з розширенням застосування гормональних препаратів з метою стимуляції овуляції при лікуванні безпліддя, а також - з розвитком репродуктивної медицини і більш доступним використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Згідно літературних даних, лише за період з 2000 по 2010 рр. в Україні відбулося зростання частоти багатоплідних пологів більш ніж на 30%, при цьому пологи двійнею складають майже 95%, а інші 5% припадає на пологи трійнею та більше. Отже проблема "епідемії багатопліддя" є доволі актуальною, оскільки її наслідки можуть призвести до суттєвого зростання акушерської і перинатальної патології в нашій країні [4, 5].

Патогенез перинатальної патології при багатоплідній гестації не може вважатись повністю дослідженим. І досі відсутні чіткі дані про особливості формування та функціональний стан фетоплацентарного комплексу залежно від причин і характеру багатопліддя, недостатньо розроблені методи оцінки стану плодів, моніторингу їх внутрішньоутробного розвитку, антенатального догляду та прогнозування перинатальних наслідків у вагітних із багатопліддям різного генезу. Окрему проблему представляє собою ведення багатоплідних пологів, де питання вибору тактики і термінів розродження щільно пов'язані з організацією акушерської допомоги, матеріальним і кадровим забезпеченням лікувальних закладів, що можуть брати на себе відповідальність за розродження вагітних із багатопліддям. Водночас, охорона здоров'я вагітних жінок та

внутрішньоутробних пацієнтів набуває загальнодержавного значення, позаяк ВООЗ оцінює якість надання медичної допомоги населенню, дієвість та своєчасність заходів щодо реформування системи охорони здоров'я, спираючись зокрема й на показники акушерської і перинатальної захворюваності та рівень перинатальних втрат. Таким чином, збільшення частоти багатопліддя впливає на акушерські та перинатальні показники, висуваючи проблему багатоплідної вагітності в ряд найбільш актуальних питань сучасного акушерства та перинатології [4, 5].

Багатоплідною називають вагітність, при якій в організмі жінки розвивається два плоди або більше. Народження двох та більше дітей називають багатоплідними пологами. Виділяють два різновиди двійні: двояйцеву (дизиготну) і однайцеву (монозиготну).

При однайцевій двійні запліднюється одна яйцеклітина. Кількість плацент, що формуються, при цьому типі двійні залежить від строку поділу єдиної заплідненої яйцеклітини. Якщо поділ відбувається протягом перших 72 годин після запліднення (до стадії морули), то формуються два ембріони, два амніони, два хоріони/плаценти. Міжплідна перегородка, як і при двояйцевій двійні, складається з чотирьох шарів. Таку однайцеву двійню також називають дихоріальною діамніотичною. Якщо поділ яйцеклітини відбувається в інтервалі 3-8 діб після запліднення (на стадії бластоцисти), то формуються два ембріони, два амніони, але один хоріон/плацента. Міжплідна перегородка при цьому складається з двох шарів амніону. Такий тип однайцевої двійні називають монохоріальним діамніотичним [1].

При розділенні яйцеклітини в інтервалі 8-13 днів після запліднення формуються один хоріон і два ембріони, оточені єдиною амніотичною оболонкою, тобто міжплодова перегородка відсутня. Таку однайцеву двійню називають моно-

хоріальна моноамніотична. Результатом поділу заплідненої яйцеклітини в більш пізній термін (після 13-го дня), коли вже сформовані ембріональні диски, є зрощені двійні. Таким чином, дихоріальною може бути як двояйцева, так і однайцева двійня, у той час як монохоріальною - тільки однайцева. Вже на цьому етапі закладається стан функціонування фетоплацентарного комплексу, особливо у монохоріальній двійні. Усім жінкам повинно бути проведено УЗД в ранній термін вагітності, оптимальним терміном для проведення УЗД є 10-13 тижнів вагітності, що визначає жеттездатність та кількість плодів, тип плацентації і її функціональність, товщину комірцевого простору та вродженні вади розвитку [4, 5]. При моноамніотичних двійнях зростає ризик ускладнень і внутрішньоутробної загибелі внаслідок синдрому фетофетального трансфузії (СФФТ), порушення кровообігу при колізії (сплетення з утворюванням вузлів) пуповин між собою.

Оскільки багатоплідна вагітність є високим ризиком як для матері, так і для плода, вказане збільшення частоти багатопліддя впливає на акушерські і перинатальні показники, ставлячи проблему багатоплідної вагітності в ряд найбільш актуальних проблем сучасної допомоги породіллі [2, 3].

Мета дослідження

Підвищити ефективність профілактики перинатальних ускладнень у жінок з багатоплідною вагітністю на основі розробки діагностичних і прогностичних критеріїв внутрішньоутробної гіпоксії плодів з використанням клініко-біохімічних і функціональних методів досліджень.

Матеріали і методи дослідження

На основі даних медичної документації (обмінних карт форми № 113/о, історій пологів форми №096/о, висновків патогістологічного дослідження форми №014/о) проведено ретроспективний аналіз перебігу багатоплідної вагітності та пологів двійнею 80 жінок, госпіталізованих і згодом пологорозрішених на базі клінічного пологового будинку № 2 м. Вінниці за період з 2009 по 2011 рр. Для вирішення поставлених завдань проаналізовано історії пологів жінок зі спонтанно насталою багатоплідною вагітністю. Всі пацієнтки розділені на 2 групи залежно від хоріальності: I група - 37 (46,2 ± 30,40 %) пацієнток з монохоріальними діамніотичними двійнятами; II група - 43 (53,8 ± 26,16 %) пацієнток з дихоріальними діамніотичними двійнятами.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз анамнестичних даних показав, що середній вік обстежених пацієнток обох груп склав $27,02 \pm 9,19$ років, при цьому пацієнтки I групи були молодші ($25,33 \pm 10,61$ років), ніж пацієнтки II групи ($28,07 \pm 4,95$ років). Першовагітних було 42,0%, 36,0% вагітностей завершилися терміновими пологами, у 28,0% - артифіційними і 10,0% - мимовільними абортами. У структурі гінекологічних захворювань переважали хронічні запальні процеси (14,0%) і патологія яєчників (4,0%), що призводило до високого рівня початкового безпліддя - 10,0%. При оцінці частоти супутньої соматичної захворюваності частіше за інших мали місце серцево-судинні захворювання - 51,0%, вегето-судинна дистонія - 47,0%, тиреоїдна патологія - 24,0% і захворювання нирок - 20,0%. Клінічний перебіг вагітності ускладнювався анемією - у 63,0% (I ст. - 42,0%) жінок, загрозою переривання - 47,0%, прееклампсією - у 44,0% (легкого ступеня - 26,0%) і плацентарною дисфункцією - у 41,0%.

Унаслідок такого високого рівня акушерських і перинатальних ускладнень сумарна частота абдомінального розродження склала 36,0%, причому цей показник істотно виріс за останній рік, що вивчався - 45,0%. У структурі основних показань у кожному третьому випадку (32,0%) кесарів розтин проводили у зв'язку з тазовим передлежанням одного плода. Деяко рідше мали місце такі показання, як допоміжні репродуктивні технології (19,0%), рубець на матці (13,0%) і гострий дистрес плода (12,0%).

Сумарні перинатальні смертності при багатоплідній вагітності були вище в порівнянні з одноплідною вагітністю в 3,1 раза (37,7% і 12,0% відповідно); мертвонародження - в 3,4 рази (25,2% і 7,4%), рання неонатальна смертність - в 2,7 рази (12,6% і 4,6%), пізня неонатальна смертність - в 12,6 рази (6,3% і 0,5%) і неонатальна смертність - в 3,7 рази (18,9% і 5,1% відповідно).

Специфічні ускладнення монохоріальної вагітності є СФФТ, синдром зворотної артеріальної перфузії (СЗАП), дискордантний ріст плодів (ДРП), затримка росту плода (ЗРП), антенатальна загибель одного з плодів відмічені в 15 (18,8 ± 45,96 %) вагітних: у 9 (24,3 ± 19,79 %) I групи і у 6 (13,5 ± 26,16 %) II групи. СФФТ діагностовано у 1 (2,7 ± 5,45 %) вагітної I групи. СЗАП виявлено у 1 (2,7 ± 5,45 %) вагітної I групи. Випадок антенатальної загибелі плода зареєстрований у 1 (2,3 ± 9,69 %) пацієнтки II групи. ДРП з різницею між передбачуваними масами плодів більше 20% виявлений у 12 (15,0 ± 48,08 %) пацієнток: у 7 (18,9 ± 21,21 %) в I групі і в 5

(11,6 ± 26,87 %) - у другій. ЗРП визначили у 1 (2,7 ± 5,45 %) вагітної I групи. У I групі народилися 49 хлопчиків і 25 дівчаток, у II групі - 39 хлопчиків і 47 дівчаток. Оцінка новонароджених за шкалою Апгар в I групі на першій хвилині склала 6,19 ± 0,71 бала, на п'ятій хвилині - 7,16 ± 2,12 бала, в II групі : на першій хвилині - 6,71 ± 1,32 бала, на п'ятій хвилині - 7,45 ± 1,14 бала. Маса новонароджених у I групі: 500-1499 г - 14; 1500-2999 г - 53; 3000-4000 г - 7; в II групі: 500-1499 г - 8; 1500-2999 г - 69; 3000-4000г - 9.

При доплерометричному дослідженні кровотік у спіральних артеріях був виявлений у 88,7% пацієнток у центральних ділянках плацентарного ложа. В усіх випадках криві швидкості кровотоку (КШК) маткових артерій, середньої мозкової артерії, артерії пуповини і її термінальних гілок були успішно отримані при використанні кольорового доплерометричного устаткування. Кровотік у спіральних артеріях при фізіологічному перебігу багатоплідної вагітності мав двофазний спектр і характеризувався низькою пульсацією і високими швидкостями діастол.

У випадках затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВР), а також у меншого близнюка при дисоційованому розвитку і сприятливому результаті вагітності значення систоло-діастолічного відношення (СДВ), індексу резистентності (ІР) і плацентарного індексу (ПІ) кровотоку в спіральних артеріях були достовірно вище ($p < 0,05$). Компонент діастолі КШК спіральних артерій центру плацентарного ложа знижений, а СДВ, ІР і ПІ були підвищені ($p < 0,05$). Слід зазначити, що у плодів із ЗВР і асфіксією, значення СДВ, ІР і ПІ спіральних артерій були ще вищими, але відмінності не були достовірними ($p > 0,05$).

Виявлено, що у плодів із ЗВР та у менших плодів при дисоційованому розвитку, як при сприятливих результатах пологів, так і при гіпоксії значення СДВ, ІР і ПІ артерії пуповини і її термінальних гілок були достовірно вище, ніж у плодів з нормальною масою тіла ($p > 0,05$). Крім того, при сприятливих результатах багатоплідної вагітності СДВ, ІР і ПІ термінальних гілок артерії пуповини до артерії пуповини було < 1 . При тяжкому ступені внутрішньоутробної гіпоксії плода це відношення було > 1 . При фізіологічному перебігу вагітності двійнятами індекси судинного опору поступово знижуються упродовж III триместру. При стражданні плода відмічено підвищення швидкості діастолі кровотоку і значення СДВ, ІР і ПІ були знижені ($p < 0,05$). Слід зазначити, що в плодів із ЗВР і асфіксією значення СДВ, ІР і ПІ середньої мозкової артерії були ще нижчими, але відмінності не були достовірними ($p > 0,05$).

Представляє особливий інтерес дані взаємозв'язки СДВ, ІР і ПІ середньої мозкової артерії до артерії пуповини < 1 , тобто централізація кровотоку, що спостерігалася у 8 (56,6%) плодів трьох клінічних груп, які перенесли тяжку асфіксію.

Висновки

Таким чином, як показали результати проведених досліджень, багатоплідна вагітність є чинником ризику розвитку плацентарної недостатності. Для своєчасної діагностики й ефективного контролю за лікувально-профілактичними заходами, що проводяться, необхідно використовувати динамічні ехографічні та доплерометричні дослідження та проводити адекватну оцінку функціонального стану комплексу "мати-плацента-плід".

Література. 1. Multiple Pregnancy. Epidemiology, Gestation & Perinatal outcome. Edited by I. Blickstein and L. G. Keith 2009 doi:72.6485/15478965321457896. 2. Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4 doi:35.6450/551842947863452178. 3. ACOG Practice Bulletin № 101. Ultrasonography in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol. VOL.113, NO. 2, PART 1, FEBRUARY 2009. doi:15.5480/531621793485654159. 4. Национальное руководство. Гинекология / под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. - М.: ГООТАР-Медиа. - 2007. - 1063 с.

СОСТОЯНИЕ КОМПЛЕКСА "МАТЬ-ПЛАЦЕНТА-ПЛОД" ПРИ МНОГОПЛОДНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Н.А. Гайструк

Цель исследования. Повышение эффективности профилактики перинатальных осложнений у женщин с многоплодной беременностью на основе разработки диагностических и прогностических критериев внутриутробной гипоксии плодов с использованием функциональных методов исследований.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ течения многоплодной беременности и родов двойней у 80 женщин. Все пациентки разделены на 2 группы в зависимости от хориальности: I группа - 37 (46,2 ± 30,40 %) пациенток с монохориальной диамниотической двойней, II группа - 43 (53,8 ± 26,16 %) пациенток с дихориальной диамниотической двойней.

Обсуждение результатов исследования. Средний возраст обследованных пациенток обеих групп составил 27,02 ± 9,19 лет, первобеременных было 42,0%, в 36,0% случаев закончились срочными родами. Частота абдоминального родоразрешения составила 36,0%. Оценка новорожденных за шкалой Апгар в I группе составила 6,19 ± 0,71 балла, во II -й - 6,71 ± 1,32 балла. При доплерометрии кровотока в спиральных артериях у 88,7% был в центральных отделах плацентарного ложа. Выявлено, что у плодов с задержкой развития индекс резистентности и плацентарный индекс были достоверно выше, чем у плодов с нормальной массой тела ($p < 0,05$).

Выводы. Результаты проведенных исследований показали, что многоплодная беременность есть фактором развития плацентарной недостаточности. Для своевременной диагностики и эффективного контроля нужно использовать динамические эхографические и доплерометрические исследования во второй половине беременности, а также

проводить адекватную оценку функционального состояния комплекса "мать-плацента-плод".

Ключевые слова: многоплодная беременность, плацентарная недостаточность.

STATE OF COMPLEX "MOTHER-PLACENTA-FETUS" IN MULTIPLE PREGNANCY

N.A Gaistruk

The aim of the study was to increase the effectiveness of prevention of perinatal complications in women with multiple pregnancy through the development of diagnostic and prognostic criteria of intrauterine fetal hypoxia using clinical and biochemical and functional methods of research.

Materials and Methods. A retrospective analysis of the course of multiple pregnancy and birth with twins 80 women, all patients divided into 2 groups according to chorionicity: I group - 37 (46,2 ± 30,40%) patients with monochorionic diamniotic twins; II group - 43 (53,8 ± 26,16%) patients with dichorionic diamniotic twins. In study included 25 healthy pregnant women (group I) and 60 pregnant women with a multiple pregnancy. Pregnant women with multiple pregnancy were divided into 2 groups: pregnant women with multiple pregnancy (n = 20), which is not observed in fetal distress and pregnant women with multiple pregnancy (n = 40), who noted fetal distress.

Results. The multiple pregnancy is a factor in the development of placental insufficiency has been analyzed in this article. For timely diagnosis and effective control is necessary to use dynamic sonographic and Doppler study in the second half of pregnancy, as well as to carry out an adequate assessment of the functional state of the complex "mother-placenta-fetus".

Conclusion. The results of these studies showed multiple pregnancy is a risk factor for placental insufficiency. For timely diagnosis and efficient monitoring of therapeutic and preventive measures undertaken must use dynamic ultrasound and dopplerometry study. Multiple pregnancy is a universal risk factor for placental insufficiency with high perinatal morbidity and mortality. Pregnant women with a multiple pregnancy should undergo ultrasound screening in the second half of pregnancy. To reduce the rate of perinatal morbidity and mortality in multiple pregnancies is necessary to adequately assess the functional state of the fetoplacental complex.

Key words: multiple pregnancy, placental insufficiency.

**National Pirogov Memorial Medical University,
Vinnitsya**

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.19-22.

Надійшла до редакції 10.12.2014

Рецензент – проф. О.М. Юзько

© Н.А.Гайструк, 2014

УДК 616-071+616.12-008.313

Н.М. ГалюкДВНЗ "Івано-Франківський
національний медичний університет"**ІНДЕКС СА SCORE В ДІАГНОСТИЦІ
ІШЕМІЧНОГО ВАРІАНТА ФІБРИЛЯЦІЇ
ПЕРЕДСЕРДЬ****Ключові слова:** фібриляція передсердь, ліпідний спектр крові, індекс CaScore, серцево-судинний ризик.**Резюме.** Аналіз клініко-функціональних характеристик артеріальної гіпертензії II ступеня з постійною формою фібриляції передсердь був проведений на основі обстеження 20 хворих, які знаходилися на лікуванні в Івано-Франківському обласному клінічному кардіологічному диспансері. У даних хворих вивчали показник індексації коронарного кальцію як одного із маркерів атеросклеротичного ураження судин та ліпідний спектр крові, користуючись шкалою SCORE [з зазначенням віку, статі, рівня систолічного артеріального тиску (САТ), загального холестерину та статусу куріння], а також встановлювали зв'язок між кардіоваскулярним ризиком та кальцинозом коронарних артерій.**Вступ**

Фібриляція передсердь (ФП) - найбільш поширена аритмія, яка чинить визначний ефект на морбідність та смертність. ФП також є значним ризиком для системного емболізму і реально впливає на серцеву смертність. Не зважаючи на широкий інтерес і посилені наукові дослідження, розуміння етіології та патогенезу цього порушення ритму досі не повне, або ж суперечливе.

З патофізіологічних позицій розрізняють 4 варіанти ФП/ТП (тріпотіння передсердь): 1. Гемодинамічна ФП/ТП- за наявності трансмітральної регургітації (++, +++), збільшення об'єму лівого передсердя (ЛП) > 34 мл/м² [на тлі мітрального та аортального стенозів, мітралізації аортальних вад, пролапса мітрального клапану (МК), тромбоемолії легеневої артерії (ТЕЛА), хронічному обструктивному захворюванні легень (ХОЗЛ), аневризмах аорти та ЛШ, тиреоїдного походження]; 2. Ішемічна ФП/ТП- при гострому коронарному синдромі (ГКС), хронічних формах ІХС; 3. Запальна ФП/ТП - в рамках системної імунзапальної активації (СІА), при міокардитах, ендокардитах та пневмоніях, тощо; 4. Ідіопатична ФП/ТП - в осіб віком < 60 років з відсутніми явними ознаками серцево-легеневого захворювання.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів (ЄТК) з профілактики серцево-судинних захворювань (2012), встановлений індекс кальцієвого навантаження коронарних артерій (ККІ) слід співставити зі шкалою SCORE для повнішої оцінки глобального серцево-судинного ризику [2,3].

Це особливо важливо для пацієнтів без раніше встановленого діагнозу серцево-судинного захворювання та у осіб з високим кардіо-васкулярним ризиком [2,7].

Мета дослідження

Мета дослідження

Встановити зв'язки між кардіоваскулярним ризиком за шкалою SCORE з кальцинозом коронарних артерій за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії.

Матеріал і методи

Скринінг кардіо-васкулярного ризику за шкалою SCORE необхідно проводити в чоловіків віком ≥ 40 років й у жінок віком ≥ 50 років або після настання менопаузи. Загальна оцінка ризику з використанням шкал SCORE рекомендується в безсимптомних осіб без верифікованих серцево-судинних захворювань [1,4,5].

Дуже високий ризик характерний для осіб з наявністю таких захворювань і станів:

1. Документоване за допомогою інвазивних або неінвазивних методів дослідження (коронарографія, стрес-ехокардіографія, магнітно-резонансна томографія, каротидні бляшки при ультразвуковому дослідженні) серцево-судинне захворювання, перенесений інфаркт міокарда, гострий коронарний синдром, коронарна реваскуляризація (черезшкірне коронарне втручання або аортокоронарне шунтування) та інші артеріальні реваскуляризуючі процедури, ішемічний інсульт, захворювання периферійних артерій;

2. Цукровий діабет (1-го або 2-го типів) з наявністю одного або більше факторів ризику серцево-судинних захворювань або наявністю ознак ураження органів - мішеней (мікроальбумінурія 30-300 мг/добу); тяжкі хронічні захворювання нирок (розрахована швидкість клубоч-

кової фільтрації < 30мл/хв/1,73м²);

3. Дуже високий ризик за SCORE $\geq 10\%$.

Високий ризик:

1. Значна вираженість одного з факторів ризику, таких як спадкова дисліпідемія або тяжка гіпертензія;

2. Цукровий діабет (1-го або 2-го типів) без наявності факторів ризику серцево-судинних захворювань або ознак ураження органів-мішеней;

3. Хронічні захворювання нирок середньої тяжкості (розрахована швидкість клубочкової фільтрації 59 мл/мин/1,73м²);

4. Високий ризик за SCORE ≥ 5 і < 10% при оцінці вірогідності фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років.

Помірний ризик:

- ризик за шкалою SCORE ≥ 1 і < 5 % при оцінці вірогідності фатальних серцево-судинних подій впродовж 10 років [велика кількість осіб середнього віку відносяться до цієї категорії].

Низький ризик:

- ризик за шкалою SCORE < 1% і відсутність чинників, що сприяють переходу цих осіб у групу помірної ризику.

Для визначення серцево-судинного ризику за шкалою SCORE необхідні наступні параметри: стать, вік, статус куріння (так/ні), систолічний АТ, загальний холестерин (ммоль/л). При цьому на шкалі SCORE слід знайти клітинку, найбільш близьку до віку пацієнта, рівня загального холестерину і систолічного артеріального тиску (АТ), беручи до уваги, що ризик буде вищим у разі наближення пацієнта до наступної категорії за віком, рівнем холестерину і АТ [1,7].

Показник індексції коронарного кальцію є одним із маркерів атеросклеротичного ураження судин і може слугувати не тільки кількісною характеристикою стабільності атеросклеротичного процесу, але й використаний як маркер нестабільного атеросклерозу (так званої "м'якої бляшки"). Коронарний кальцієвий індекс (ККІ) може бути корисним як для комплексної оцінки ризику серцево-судинних подій, зокрема ФП, так і для вибору індивідуальної лікувальної тактики [7,8].

Результати кальцієвого навантаження коронарних артерій оцінюються за допомогою індексу Agatston (1990), який вважається традиційною шкалою коронарного кальцію, при якій використовується значення порогу 130 од. Хаунсфілда, щоб визначити кальциновані частки в коронарних артеріях. Даний метод був використаний в нашому дослідженні [2,6].

Індекс кальцію, рівний 0 - 100 Од., прогнозує нормальну або майже нормальну ангіографічну

картину коронарних артерій, він не виключає наявності уразливих бляшок, особливо у пацієнтів більш молоді групи ризику. Значення індекса Agatston 10-100 розцінювати як дещо підвищений, від 100 до 400 - як підвищений, але без ймовірного гемодинамічного стенозування [7].

За значеннями індексу кальцію ≥ 400 можна виокремити пацієнтів, в яких можлива небезпека серцево-судинних подій [гострі коронарні синдроми, стенокардія, інфаркт міокарда] й слід обговорити питання доцільності коронарографії, коронарної ангіопластики чи стентування стенозованих коронарних артерій [6].

Під спостереженням знаходились 20 хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня з фібриляцією передсердь, які були рандомізовані в 3 групи згідно оцінки ризику серцево-судинних подій за шкалою SCORE [дуже високий - індекс SCORE > 10%]; високий [індекс SCORE < 10 > 5%]; помірний [індекс SCORE < 5 > 1%] та показником коронарного кальцію [11-100 Од. - помірна кальцифікація, 101-400 Од. - помірно висока, >400 Од. - максимально високе кальцієве навантаження коронарних артерій] та 10 практично здорових людей. Як антикоагулянтну терапію всі хворі отримували варфарин в дозі скорегованій відповідно до міжнародного нормалізаційного співвідношення (МНІ).

У обстежених хворих визначали ліпідний спектр крові (загальний холестерин, бета-ліпопротеїни, ліпопротеїни низької та високої щільності, триацилгліцерини) та співставляли дані зі шкалою SCORE [з зазначенням віку, статі, рівня систолічного артеріального тиску (САТ), загального холестерину та статусу куріння], а також показник коронарного кальцію, який визначали за допомогою 64-зрізового мультиспірального комп'ютерного томографа Siemens Somatom Definition AS на базі лікувально-діагностичного центру SiMedGroup (м.Івано-Франківськ).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням електронних чотириклітинних таблиць 2x2, статистичних програм SPSS 13.0. Окрім критерія t-Стюдента та величини "р" обчислювали також кореляційний показник.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз показників ліпідного спектру крові та індекс CaScore у хворих на артеріальну гіпертензію II ступеня з постійною формою фібриляції передсердь дав можливість з'ясувати наступне (табл.).

Показник загального холестерину (ЗХС) у порівнянні із нормою $4,2 \pm 0,15$ ммоль/л у групі

хворих із низьким ступенем ризику становив $4,3\pm 0,01$ ммоль/л ($p<0,05$); $5,38\pm 0,01$ ммоль/л ($p<0,05$) у групі хворих із помірним ступенем ризику та $5,47\pm 0,02$ ммоль/л ($p<0,05$) у групі хворих із високим ступенем ризику серцево-судинних подій. Показник тригліцеридів (ТГ) у групі хворих із низьким ступенем ризику становив $0,94\pm 0,02$ ммоль/л ($p<0,05$); $1,37\pm 0,01$ ммоль/л ($p<0,05$) у групі хворих із помірним ступенем ризику та $1,45\pm 0,02$ ммоль/л ($p<0,05$) у групі хворих із високим ступенем ризику проти

$0,88\pm 0,12$ ммоль/л у здорових людей. Індекс ХС ЛПНЩ в порівнянні із нормою, яка становила $2,5\pm 0,22$ ммоль/л у групі хворих із високим ступенем ризику був значно вищим і становив $3,76\pm 0,03$ ммоль/л ($p<0,05$), у групі хворих з помірним ступенем ризику $3,49\pm 0,03$ ммоль/л ($p<0,05$) та $2,63\pm 0,06$ ммоль/л ($p<0,05$) у групі хворих із низьким ступенем ризику. 4. При значенні індекса SCORE $< 5 > 1\%$ (помірний кардіоваскулярний ризик), а ККІ в межах 101-400 Од. Agatston слід рекомендувати "агресивну"

Таблиця

Показники ліпідного спектру крові та індекс CaScore в обстежених хворих на артеріальну гіпертензію з постійною формою фібриляції передсердь (M±m)

Показник, од. виміру	Здорові (n=10)	Хворі з постійною формою фібриляції передсердь (20 осіб) \ Ризик за шкалою SCORE та індексом CaScore (од Agatston)			
		Низький (4хворих) <1,0 0-10	Помірний (14 хворих) >1,0 <5,0 11,0-100,0	Високий (2 хворих) >5,0 <10,0 101,0-400,0	Дуже високий (хворих не було) >10 >400,0
ЗХС, ммоль/л	$4,2\pm 0,15$	$4,3\pm 0,01$ $p<0,05$	$5,38\pm 0,01$ $p<0,05$	$5,47\pm 0,02$ $p<0,05$	
ТГ, ммоль/л	$0,88\pm 0,12$	$0,94\pm 0,02$ $p<0,05$	$1,37\pm 0,01$ $p<0,05$	$1,45\pm 0,02$ $p<0,05$	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$1,15\pm 0,04$	$1,04\pm 0,02$ $p<0,05$	$0,97\pm 0,01$ $p<0,05$	$0,94\pm 0,01$ $p<0,05$	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$2,5\pm 0,22$	$2,63\pm 0,06$ $p<0,05$	$3,49\pm 0,03$ $p<0,05$	$3,76\pm 0,03$ $p<0,05$	
Ca Score, од. Agatston	$8,60\pm 0,50$	$14,88\pm 1,25$ $p<0,001$	$78,29\pm 5,14$ $p<0,001$	$367,48\pm 64,0$ $p<0,001$	

Примітки: p – достовірність різниці між показниками в порівнянні зі здоровими

Індекс CaScore в групі здорових людей становив $8,60\pm 0,50$ Од.

У групі хворих ККІ виявився суттєво вищим і залежав від ступеня ризику за шкалою SCORE і становив $14,88\pm 1,25$ Од в групі низького ризику ($p<0,05$); $78,29\pm 5,14$ Од в групі помірного ризику ($p<0,05$) та $367,48\pm 64,0$ Од в групі осіб із високим ризиком серцево-судинних подій ($p<0,05$).

Кореляційний аналіз показав, що між ймовірністю кардіоваскулярного ризику і Ca Score, ККІ - як критерієм кальцієвого навантаження коронарних судин, існує прямий кореляційний зв'язок - $r_{xy} = 0,59$; ($p<0,05$).

Висновки

1. Існує прямий кореляційний зв'язок середньої сили між оцінкою серцево-судинного ризику за шкалою SCORE та CaScore ($r_{xy}=+0,59$; $p<0,05$).

2. Доповнення оцінки серцево-судинного ризику за шкалою SCORE визначенням індекса коронарного кальцію, отриманого з допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографічної коронарографії дає можливість підвищити рівень раннього виявлення кардіо-васкулярного ризику і попереджувати прогресування серцево-судинних захворювань та їх ускладнень.

3. Обстежених пацієнтів з дуже високим (>10%) та високим (<10>5%) ризиком за шкалою SCORE та кальцієвим індексом ≥ 400 Од Agatston [висока ймовірність обструктивного ураження коронарних артерій] необхідно скеровувати на селективну коронарографію з подальшим черезшкірним коронарним втручанням або аортокоронарним шунтуванням (в залежності від виявлених змін при коронарографії).

4. При значенні індекса SCORE $< 5 > 1\%$ (помірний кардіоваскулярний ризик), а ККІ в межах 101-400 Од. Agatston слід рекомендувати "агресивну" терапію статинами з використанням, при фінансовій можливості пацієнта, брендних препаратів (розувастатин, аторвастатин) або генеричних статинів групи А. Пацієнтам із значення індексу SCORE $< 1\%$ (низький кардіоваскулярний ризик) і ККІ в межах 11-101 Од. за неефективності модифікації способу життя необхідно призначати середні дози статинів.

Перспективи подальших досліджень

Підвищити якість ранньої діагностики розвитку атеросклерозу коронарних артерій у хворих на АГ із супутньою хронічною ІХС та розробити рекомендації щодо попередження прогресування атеросклерозу.

Література. 1. Модифікація ризику серцево-судинних ускладнень у хворих на артеріальну гіпертензію з ішемічною хворобою серця / Н.М. Середюк, Н.М. Галюк, Р.В. Нестерак, М.В. Федорченко // Методичні рекомендації. - м.Київ. - 2013р. - 30с. 2. Середюк Н.М. Значення кальцієвого індексу у розвитку коронарного атеросклерозу / Н.М. Середюк, М.В. Федорченко, Н.М. Галюк // X науково-практична конференція "Щорічні терапевтичні читання: лікувально-діагностичні технології сучасної терапії" (25-26 квітня 2013р) Харків. - С.283. 3. Федьків С. В. Променева діагностика коронарного атеросклерозу та ускладнень ішемічної хвороби серця з використанням методу мультиспіральної комп'ютерної томографії: автореф. дис. на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук: спец. 14.01.23 "Променева діагностика. Променева терапія" / С.В. Федьків. - Київ, 2010. - 20с. 4. Catapano A. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force on the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) / A. Catapano, Z. Reiner // Atherosclerosis. - 2011. - Vol.32. - P.1769-1818. 5. Chapman M.J. European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management / M.J. Chapman, H.N. Ginsberg / Eur. Heart J. - 2011. - Vol. 32. - P. 1345-1361. 6. Detrano R. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary arteriography / R. Detrano, T. Hsiai, S. Wang // J Am Coll

Cardiol. - 2011. - Vol. 27.- P. 285-290. 7. Hayward R.A. Optimising statin treatment for primary prevention of coronary artery disease / R.A. Hayward, H.M. Krumholz, D.M. Zulman // Ann Intern Med. - 2010 - Vol. 152(2). - P.69-77. 8. Hirsch D. Colocalization of cholesterol and hydroxyapatite in human atherosclerotic lesions / D. Hirsch, R. Azoury, S. Sarig // Calcif Tissue Int. 2010. - Vol. 52. - P. 94-98.

ИНДЕКС CA SCORE В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Н.М. Галюк

Резюме. Анализ клинико-функциональных характеристик артериальной гипертензии II степени с постоянной формой фибрилляции предсердий был проведен на основе обследования 20 больных, находившихся на лечении в Ивано-Франковском областном клиническом кардиологическом диспансере. У данных больных изучали показатели индексации коронарного кальция как одного из маркеров атеросклеротического поражения сосудов и липидный спектр крови, пользуясь шкалой SCORE [с указанием возраста, пола, уровня систолического артериального давления (САД), общего холестерина и статуса курения], а также устанавливали связь между кардиоваскулярным риском и кальцинозом коронарных артерий.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, липидный спектр крови, индекс CaScore, сердечно-сосудистый риск.

CA INDEX INDEX IN DIAGNOSIS OF ISCHEMIC VERSION OF ATRIAL FIBRILLATION

N.M. Galyuk

Abstract. Analysis of clinical and functional characteristics of arterial hypertension of the second degree with permanent form atrial fibrillation was carried out on the basis of examination of 20 patients who were treated in the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Clinic. In the patients the rate of indexation of coronary calcium as a marker of atherosclerotic vascular lesions and blood lipid profile, using a scale SCORE [indicating age, sex, level of systolic blood pressure (SBP), total cholesterol and smoking status] were studied and connection between cardiovascular risk and coronary artery calcification was determined.

Key words: atrial fibrillation, blood lipid profile, index CaScore, cardiovascular risk.

SHEE "Ivano-Frankivsk National Medical University"

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.23-26.

Надійшла до редакції 08.12.2014

Рецензент – проф. Т.О. Ілашук

© Н. М. Галюк, 2014

УДК 616.831-005.1/6:548.33]:616-074

В.Ю. Гарбузова

Сумський державний університет

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ T2255C ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА ВІТАМІН К-ЕПОКСИДОРЕДУКТАЗИ ІЗ ГОСТРИМ КОРОНАРНИМ СИНДРОМОМ В ОСІБ З НОРМАЛЬНИМ І ПІДВИЩЕНИМ АРТЕРІАЛЬНИМ ТИСКОМ

Ключові слова: вітамін К-епоксидоредуктаза, алельний поліморфізм, гострий коронарний синдром, артеріальна гіпертензія.

Резюме. Наведено результати визначення T2255C (rs2359612) поліморфізму гена вітамін К-епоксидоредуктази у 118 хворих з гострим коронарним синдромом і 234 осіб контрольної групи, що мали нормальний і підвищений артеріальний тиск. Встановлено, що у представників T/C і C/C генотипів показники діастолічного і середнього артеріального тиску достовірно вищі у хворих, ніж у контролі. В осіб з артеріальною гіпертензією гострий коронарний синдром виявлявся частіше, ніж у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском незалежно від варіантів T2255C поліморфізму гена вітамін К-епоксидоредуктази.

Вступ

Відкриття алельного поліморфізму генів поставило на порядок денний питання про роль цього явища у розвитку найпоширеніших мультифакторних хвороб людини, серед яких - склеротичні ураження кровоносних судин, що спричиняються до гострих порушень коронарного і мозкового кровообігу. Серед механізмів, які беруть участь у патогенезі артеріосклерозу та тромботичних його ускладнень, серед яких і гострий коронарний синдром (ГКС) називають гени, від яких залежить інтенсивність і спрямованість фосфорно-кальцієвого обміну як в організмі в цілому, так і в окремих тканинах. До таких, зокрема, належить ген вітамін К-епоксидоредуктази (VKORC1) - протеїну, що бере участь у процесах мінералізації м'яких тканин, підвищує кальцій-зв'язуючу активність білків, чим запобігає ектопічній мінералізації, а отже, і розвитку кальцифікації артерій [12,14].

Одним з важливих факторів ризику атеросклеротичного процесу і наслідків кальцифікації артерій є артеріальна гіпертензія, у патогенезі якої значне місце посідає спадкова схильність, зумовлена однонуклеотидним поліморфізмом багатьох генів [4,5,10]. У списку ще не досліджених генів-кандидатів, що можуть контролювати механізми підвищення артеріального тиску і наслідків артеріальної гіпертензії, зокрема порушень коронарного кровотоку, перебуває і ген VKORC1. Саме це спонукало нас до вивчення асоціації поліморфізму цього гена з розвитком гострого коронарного синдрому у хворих з артеріальною гіпертензією.

На сьогодні описано понад 117 поліморфізмів поодиноких нуклеотидів у гені VKORC1 людини. Більшість із них вивчається з огляду на роль ві-

тамін К-епоксидоредуктази у метаболізмі кумаринових антикоагулянтів. Дані про роль алельного поліморфізму гена VKORC1, зокрема T2255C поліморфізму, у розвитку серцево-судинних захворювань - малочисельні і суперечливі. Більшість опублікованих робіт, присвячено дослідженню зв'язку генотипів VKORC1 з розвитком ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда, інсульту та венозної тромбоемболії серед населення Західної Європи [6,14]. Що стосується впливу T2255C поліморфізму на розвиток гострого коронарного синдрому у хворих з артеріальною гіпертензією у українській популяції, то ця проблема вивчається вперше.

Представлену роботу виконано в рамках науково-дослідної теми "Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб", № держреєстрації 0110 U 005038.

Мета дослідження

Провести аналіз асоціації T2255C поліморфізму гена VKORC1 з розвитком гострого коронарного синдрому в осіб з нормальним і підвищеним артеріальним тиском.

Матеріал і методи

У роботі використано венозну кров 118 хворих на ГКС (22% жінок і 78% чоловіків) віком від 40 до 73 років (середній вік - 55,9±0,89 роки), що перебували на лікуванні у кардіологічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні №1 та 231 практично здорових осіб які проходили профілактичні огляди.

Діагноз гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно з рекомендаціями

експертів ВООЗ, а також відповідно до рекомендацій європейського та американського товариств кардіологів [2,3]. Критерієм залучення до дослідження була наявність типового ангінозного больового синдрому в спокої тривалістю від 10 до 30 хв упродовж останніх 24 годин до госпіталізації із змінами ЕКГ без навантаження (депресія сегмента "ST" 1 мм та більше або інверсія зубця "T" 2 мм та більше щонайменше у двох суміжних відведеннях). Заключний діагноз нестабільної стенокардії поставлено у 33,5% хворих, гострого інфаркту міокарда - 66,5 % хворих.

У контрольній групі пацієнтів відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збирання анамнестичних даних, проведення ЕКГ і вимірювання артеріального тиску. Контрольна група і група хворих на ГКС відрізнялися за віком: середній вік першої (66,0±0,95 років) був істотно вищим, ніж другої (P<0,001). Остання обставина збільшувала надійність контролю, оскільки зменшувалася ймовірність розвитку ГКС у пацієнтів контрольної групи в майбутніх періодах їхнього життя.

Визначення T2255C (rs2359612) поліморфізму гена VKORC1 проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при

виділенні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. Деталі методики генотипування описано в одній з попередніх наших публікацій [1].

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. Дані клінічних досліджень перевірялися на нормальний розподіл за допомогою тесту Шапіро-Вілка. Достовірність відмінностей середніх величин у групах з різними генотипами визначалася за допомогою методики однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) та апостеріорного критерію Дункана, а номінальних змінних - за χ^2 -тестом Пірсона. Значення P < 0,05 вважали достовірним.

Обговорення результатів дослідження

Завдяки проведеному генотипуванню хворих з ГКС та пацієнтів контрольної групи за T2255C поліморфізмом гена VKORC1 було встановлено частоту окремих варіантів цього гена, а також проведено порівняння її між групами за наявністю чи відсутністю в пацієнтів артеріальної гіпертензії.

У табл. 1 наведено дані про величини артеріального тиску (АТ) у хворих з ГКС і у пацієнтів контрольної групи, залежно від їхнього генотипу за T2255C поліморфізмом гена VKORC1. Як випливає з результатів дослідження, відмінності між

Таблиця 1

Показники артеріального тиску (АТ) у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за T2255C поліморфізмом гена VKORC1(M±m)

Показники		T/T	T/C	C/C	F	P ₁
Систолічний АТ мм рт. ст.	Контроль	141,5±2,35 (85)	139,1±2,53 (100)	135,7±2,97 (46)	0,956	0,386
	ГКС	136,6±2,86 (32)	142,4±2,74 (49)	142,43±2,92 (37)	1,225	0,298
	P ₂	0,247	0,428	0,111		
Діастолічний АТ мм рт. ст.	Контроль	84,1±1,07	83,2±1,16	82,7±1,54	0,266	0,767
	ГКС	87,2±1,78	89,7±1,50	91,2±1,46	1,436	0,242
	P ₂	0,112	0,002	0,0002		
Пульсовий АТ мм рт. ст.	Контроль	57,4±1,84	55,9±1,86	52,9±2,59	0,941	0,392
	ГКС	49,4±1,86	52,7±1,74	51,2±1,81	0,804	0,450
	P ₂	0,096	0,246	0,658		
Середній динамічний АТ мм рт. ст.	Контроль	103,2±1,36	101,8±1,50	100,4±1,74	0,672	0,512
	ГКС	103,7±2,02	107,2±1,83	108,3±1,88	1,405	0,250
	P ₂	0,859	0,031	0,002		

Примітка: F – критерій Фішера; P₁ і P₂ – значимість відмінностей (P₁ - між генотипами за даними однофакторного дисперсійного аналізу; P₂ - між контролем та ГКС за t-критерієм Стьюдента); у дужках – кількість пацієнтів

середніми величинами всіх видів АТ (систоличного, діастолічного, пульсового і середнього) були недостовірними як у контрольній групі, так і у хворих з ГКС ($P > 0,05$). При порівнянні між групами з'ясовано, що за вивченими поліморфізмами в представників Т/С і С/С генотипів показники діастолічного і середнього АТ були достовірно вищими у хворих із ГКС, ніж у контролі.

При розподілі пацієнтів на тих, що мають нормальний АТ, і тих, у кого виявлено артеріальну гіпертензію (систоличний АТ > 140 мм рт. ст., діастолічний АТ > 90 мм рт. ст.), порівняння частоти досліджуваних генотипів дало такі результати (табл. 2).

Як у контрольній групі, так і у хворих з ГКС, розподіл трьох можливих варіантів генотипу за Т2255С поліморфізмом гена VKORC1 не відрізнявся у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і в осіб з нормальним АТ. Не виявлено відмінностей і при порівнянні хворих з ГКС та пацієнтів контрольної групи, що мали як нормальний АТ ($P = 0,574$), так і артеріальну гіпертензію ($P = 0,681$). Встановити статистично значиму відмінність між частотою артеріальної гіпертензії у пацієнтів з різним генотипом не вдалося і при об'єднанні наведених вище двох груп в одну ($P = 0,216$).

Аналіз зв'язку між величиною артеріального

Таблиця 2

Частота генотипів за Т2255С поліморфізмом гена VKORC1 у пацієнтів з нормальним артеріальним тиском (НАТ) і артеріальною гіпертензією (АГ) у контрольній групі і в хворих з гострим коронарним синдромом

Генотип	Контроль		ГКС		Контроль + ГКС	
	НАТ	АГ	НАТ	АГ	НАТ	АГ
Т/Т	60 (38,0%)	25 (34,3%)	16 (34,8%)	16 (22,2%)	76 (37,3%)	41 (28,3%)
Т/С	65 (41,1%)	35 (47,9%)	17 (37,0%)	32 (44,4%)	82 (40,2%)	67 (46,2%)
С/С	33 (20,9%)	13 (17,8%)	13 (28,3%)	24 (33,3%)	46 (22,5%)	37 (25,5%)
Разом	158 (100%)	73 (100%)	46 (100%)	72 (100%)	204 (100%)	145 (100%)
	$\chi^2 = 0,960$; $P = 0,619$		$\chi^2 = 2,242$; $P = 0,326$		$\chi^2 = 3,070$; $P = 0,216$	

Примітка: P – статистична значимість відмінностей за χ^2 -критерієм

тиску і ГКС у підгрупах пацієнтів, утворених на підставі їхнього генотипу (Т/Т, Т/С, С/С) виявив статистично значиму залежність між рівнем АТ і ймовірністю розвитку ГКС в усіх підгрупах пацієнтів (табл. 3). В осіб з артеріальною гіпертензією усіх генотипів ГКС виявлявся частіше, ніж у пацієнтів з нормальним АТ.

Підсумовуючи наведені вище дані, маємо підстави стверджувати, що Т2255С поліморфізм гена VKORC1, істотним чином не впливає на зв'язки між артеріальним тиском та ГКС. Будучи доведеним фактором ризику, артеріальна гіпертензія є асоційованою з ГКС незалежно від генотипу пацієнтів за цим SNP.

VKOR – інтегральний трансмембранний протеїн, який каталізує відновлення 2,3-епоксиду вітаміну К (КО) і вітаміну К до вітаміну К-гідроксину (КН2). Молекула VKOR (молекулярна маса 18,2 кДа) складається із 163 амінокислотних залишків [9]. Ген VKORC1 у людини представлено однією копією, яка міститься в короткому плечі 16-ї хромосоми (16p11.2) на мінус-ланцюгу.

Довжина гена – 5126 нуклеотидів, він складається з 3 екзонів, розділених двома інтронами. У гені закодовано 163 амінокислотні залишки зрілого білка. [12]

Суть одноступінчастого поліморфізму Т2255С полягає в тому, що в 2-му інтроні гена VKORC1, у 2255 позиції, тимін заміщено на цитозин. Самі собою поліморфізми в інтронах не здатні змінювати послідовність азотистих основ у змістовній частині гена і, таким чином, впливати на якісні характеристики синтезованого протеїну, проте, будучи зчепленими з регуляторними ділянками, можуть зменшувати або збільшувати ступінь впливу тих речовин і молекул, які беруть участь у регуляції активності транскрипції зазначеного гена і тим самим змінювати кількісні характеристики білка.

Ураховуючи наявність серед вітамін К-залежних протеїнів тих, які беруть участь у підтриманні кальцієвого гомеостазу та процесів коагуляції крові в організмі, частина досліджень з вивчення одноступінчастих поліморфізмів гена VKORC1

Таблиця 3

Частота осіб з нормальним артеріальним тиском і артеріальною гіпертензією у групах порівняння залежно від варіантів генотипу за T2255C поліморфізмом гена VKORC1

Генотип	Тиск	Контроль, n (%)	ГКС, n (%)
T/T	Нормальний АТ	60(70,6%)	16(50,0%)
	Артеріальна гіпертензія	25(29,4%)	16(50,0%)
	Разом	85(100%)	16(100%)
	$\chi^2 = 4,329$; P = 0,037		
T/C	Нормальний АТ	65 (65,0%)	17 (34,7%)
	Артеріальна гіпертензія	35 (35,0%)	32 (65,3%)
	Разом	100 (100%)	49 (100%)
	$\chi^2 = 12,205$; P < 0,001		
C/C	Нормальний АТ	33 (71,7%)	13 (35,1%)
	Артеріальна гіпертензія	13 (28,3%)	24 (64,9%)
	Разом	46 (100%)	37 (100%)
	$\chi^2 = 11,121$; P = 0,001		

були спрямовані на пошук зв'язку генетичної варіабельності останнього з розвитком уражень серцево-судинної та кісткової систем.

Так, Teitchert [et al.] виявили, що представники білої раси, які є носіями мінорного алеля за C1173T поліморфізмом 1-го інтрону гена VKORC1 мають значно вищий ризик розвитку кальцифікації аорти, ніж носії основного алеля [12].

Wang [et al.] з'ясували, що наявність С-алеля в 2255-му положенні гена VKORC1 (C2255T поліморфізм) підвищує більше ніж у два рази ризик розвитку інсульту та ішемічної хвороби серця і більше ніж у три рази - ризик розвитку розширення аорти. Також вчені виявили, що пацієнти з C/C та C/T генотипами мали нижчий рівень карбоксильованого остеокальцину, ніж носії T/T генотипу [14]. Lemmens [et al.], на відміну від отриманих у японському дослідженні результатів, не виявили зв'язку C1173T поліморфізму з розвитком ішемічної хвороби серця та інсультом серед населення Західної Європи [8].

Hindorff [et al.] досліджували зв'язок T2255C, C698T та G3730A поліморфізмів гена VKORC1 з розвитком інфаркту міокарда, інсульту та венозної тромбоемболії. Отримані результати показали, що жоден із трьох вивчених SNP не був асоційований із розвитком зазначених серцево-судинних захворювань [6]. Результати щодо відсутності зв'язку T2255C поліморфізму VKORC1 з венозною тромбоемболією підтвердились і у дос-

лідженні Verstuyft [et al.] [13]. Smadja [et al.] також не виявили зв'язку поліморфізму гена VKORC1 з розвитком венозної тромбоемболії, але вже для G-1639A поліморфізму промотору [11]. Проте [Lacut et al.] встановили, що T/T генотип за C1173T поліморфізмом пов'язаний зі зменшеним ризиком розвитку венозної тромбоемболії серед населення Франції [7].

Висновки

1. У представників T/C і C/C генотипів за поліморфізмом T2255C гена VKORC1 показники діастолічного і середнього динамічного АТ достовірно вищі у хворих із ГКС, ніж у контролі.

2. В осіб з артеріальною гіпертензією ГКС виявлявся частіше, ніж у пацієнтів з нормальним АТ, незалежно від варіантів поліморфізму T2255C гена VKORC1.

3. Не існує зв'язку T2255C поліморфізму гена VKORC1 з гострим коронарним синдромом в осіб з нормальним і підвищеним артеріальним тиском.

Перспективи подальших досліджень

З урахуванням актуальності проблеми ускладнень атеросклерозу подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення асоціації інших поліморфізмів гена VKORC1 з гострим коронарним синдромом.

Література. 1. Дубовик С.І. Частота алельних варіантів гена вітаміну К-епоксидредуктази (VKORC1) у хворих з

гострим коронарным синдромом / С.І. Дубовик, В.Ю. Гарбузова, О.В. Атаман [та ін.] // Ж. клін. та експериментальних мед. досліджень. - 2013. - Т.1, №4. - С.403-407. 2. Bertrand M.E. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The task force on the management of acute coronary syndromes of the European society of cardiology / M.E. Bertrand, M.L. Simoons, K.A. Fox [et al.] // Eur. Heart J. - 2002. - Vol.23. - P. 1809-1840. 3. Braunwald E. ACC/AHA guideline for the management of patients with unstable angina and non ST-elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American college of cardiology / E. Braunwald, E.M. Antman, N.H. Brooks [et al.] / American Heart Association task force on practice guidelines (committee on management of patients with unstable angina) // Circulation. - 2000. - Vol.102. - P.1193-1209. 4. Butler M.G. Genetics of hypertension. Current status / Butler M.G. // J. Med. Liban. - 2010. - V. 58. - P. 175-178. 5. Garcia E.A. Genes and hypertension / Garcia E.A., Newhouse S., Caulfield M.J., Munroe P.B. // Curr. Pharm. Des. - 2003. - V. 9. - P. 1679-1689. 6. Hindorf A. Common VKORC1 variants are not associated with arterial or venous thrombosis / A. Hindorf, S.R. Heckbert, N. Smith [et al.] // Journal of Thrombosis and Haemostasis. - 2007. - Vol.5. - P. 2025-2027. 7. Lacut K. Vitamin K epoxide reductase genetic polymorphism is associated with venous thromboembolism: results from the EDITH Study / K. Lacut, C. Larramendy-Gozal, G. Le Gal [et al.] // J. Thromb. Haemost. - 2007. - Vol.5. - P.2020-2024. 8. Lemmens R. Lack of association between variants in the VKORC1 gene and cerebrovascular or coronary heart disease / R. Lemmens, S. Abboud, L. Vanhees [et al.] // Thromb. Haemost. - 2008. - Vol.12. - P. 2220-2223. 9. Oldenburg J. Vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1): The key protein of the vitamin K cycle / J. Oldenburg, C.G. Bevens, C.R. Muller [et al.] // Antioxid. Redox Signal. - 2006. - Vol.8 - P. 347-353. 10. Ruppert V. Genetics of human hypertension / Ruppert V., Maisch B. // Herz. - 2003. - V. 28. - P. 655-662. 11. Smadja M.D. No clear link between VKORC1 genetic polymorphism and the risk of venous thrombosis or peripheral arterial disease / M.D. Smadja, M.A. Lorient, L.A. Hindorf [et al.] // Thromb. Haemost. - 2008. - Vol.99. - P. 970-972. 12. Teichert M. Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit 1 (VKORC1) Polymorphism and Aortic Calcification / M. Teichert, L.E. Visser, R.H.N. van Schaik [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2008. - Vol.28. - P.771-776. 13. Verstuyft C. VKORC1 genetic polymorphism and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: new findings and meta-analysis / C. Verstuyft, M. Canonico, E. Bouazi [et al.] // J. Thromb. Haemost. - 2009. - Vol.7. - P.1034-1036. 14. Wang Y. VKORC1 Haplotypes Are Associated With Arterial Vascular Diseases (Stroke, Coronary Heart Disease, and Aortic Dissection) / Y. Wang, Z. Weili, Y. Zhang [et al.] // Circulation. - 2006. - Vol.113. - P. 1615-1621.

АНАЛИЗ СВЯЗИ T2255C ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ВИТАМИН К-ЭПОКСИДОРЕДУКТАЗЫ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ У ПАЦИЕНТОВ С НОРМАЛЬНЫМ И ПОВЫШЕННЫМ АРТЕРИАЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ

В.Ю. Гарбузова

Резюме. Приведены результаты определения T2255C (rs2359612) полиморфизма гена витамин К-эпоксидоредуктазы у 118 пациентов с острым коронарным синдромом и 234 лиц контрольной группы с нормальным и повышенным артериальным давлением. Установлено, что у представителей T/C и C/C генотипов показатели диасто-

лического и среднего артериального давления достоверно выше у больных, чем в контроле. У лиц с артериальной гипертензией острый коронарный синдром развивается чаще, чем у пациентов с нормальным артериальным давлением, независимо от вариантов T2255C полиморфизма гена витамин К-эпоксидоредуктазы.

Ключевые слова: витамин К-эпоксидоредуктаза, аллельный полиморфизм, острый коронарный синдром, артериальная гипертензия.

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF T2255C POLYMORPHISM OF VITAMIN K-EPOXIDE REDUCTASE GENE AND ACUTE CORONARY SYNDROME IN INDIVIDUALS WITH NORMAL AND HIGH BLOOD PRESSURE

V.Yu. Garbuzova

Abstract. The aim of the study was to analyze the association of T2255C polymorphism of VKORC1 gene with the development of acute coronary syndrome (ACS) in patients with normal and high blood pressure.

We used venous blood of 118 patients with ACS (22% women and 78% men) aged 40 to 73 years (mean age 55.9 ± 0.89 years). The control group consisted of 234 patients. Definition of T2255C polymorphism (rs2359612) of VKORC1 gene was performed using PCR with the following restriction fragment length analysis of the allocation of them by electrophoresis in agarose gel. Restriction endonuclease NcoI was used for restriction analysis. Statistical analysis was performed by using the software package SPSS-17. Thus, the significance of differences was determined by the χ^2 -criterion. The value of $P < 0.05$ was considered as significant.

The differences between the averages of all types of blood pressure (systolic, diastolic, pulse and mean) were not significant in control group and in patients with ACS ($P > 0.05$). A comparison between the groups revealed that the indices of diastolic and mean arterial pressure in representatives of T/C and C/C genotypes were significantly higher in patients with ACS than in controls. Distribution of genotype variants for T2255C polymorphism of the VKORC1 gene did not differ in patients with hypertension and with normal blood pressure both in control group, ($P = 0,619$) and in patients with ACS ($P = 0,326$). There were no differences when comparing patients with ACS and patients of the control group, who had both normal blood pressure ($P = 0,574$) and hypertension ($P = 0,681$). Analysis of the link between the magnitude of blood pressure and ACS in subgroups formed on the basis of their genotype (T/T, T/C, C/C) showed a statistically significant relationship between the level of blood pressure and the likelihood of ACS in all subgroups of patients: in persons with hypertension of all genotypes ACS detected more frequently than in patients with normal blood pressure.

Key words: vitamin K epoxide reductase, allelic polymorphism, acute coronary syndrome, hypertension.

Sumy State University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.27-31.

Надійшла до редакції 05.11.2014

Рецензент – проф. І.А. Плев

© В.Ю. Гарбузова, 2014

УДК 618.39-021.3-039.70-0.83

Л.В. Герман,**І.В. Каліновська**Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ДИФЕРЕНЦІЙНИЙ ПІДХІД ДО
ЛІКУВАННЯ ПЛАЦЕНТАРНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ ІЗ
НЕВИНОШУВАННЯМ****Ключові слова:** невиношування,
диференційоване лікування, плацентарна дисфункція, перинатальні втрати.**Резюме.** В статті наведені результати запропонованого диференційованого лікування плацентарної дисфункції у вагітних з невиношуванням. В основу диференційованого підходу до комплексної терапії були покладені клінічні прояви, ультразвукові та доплерометричні результати, наявність ретрохоріальної гематоми, рівень базальної температури.**Вступ**

До пріоритетних наукових напрямків експерти ВООЗ (2004) відносять дослідження з проблем охорони здоров'я жінок під час вагітності та немовлят. За останні 15 років у 4-5 разів зросла загальна захворюваність немовлят, порушення фізичного і нервово-психічного розвитку дітей відзначаються більш ніж у 25% дітей першого року життя.

Прогрес у сучасній перинатології призвів до необхідності вирішення нових проблем, пов'язаних з гестаційним процесом і антенатальною охороною плода [1]. Серед них провідне значення належить хронічній плацентарній дисфункції, що є частим ускладненням вагітності (14 від до 22%), супроводжується гіпоксією, затримкою внутрішньоутробного розвитку плода і є однією з найбільш частих причин перинатальної захворюваності (до 60%) і смертності.

Загально визнано, що плацентарна дисфункція - це симптомокомплекс, що супроводжує практично всі ускладнення вагітності. Її частота в пацієнток з гестозами становить до 66,3% [2], з переносуванням вагітності - до 36,3% [3], зі звичним невиношуванням в анамнезі - 24% [4], з вірусною і бактеріальною інфекцією - 50-60% [4]. Ступінь і особливості впливу патологічних факторів і станів вагітної на плаценту і плід залежать не тільки від терміну гестації, тривалості впливу, але також і від стану компенсаторно-приспосувальних механізмів у фетоплацентарній системі. Незважаючи на достатню вивченість проблеми, дотепер не існує єдиної точки зору на особливості патогенезу порушень функціонального стану фетоплацентарного комплексу при різних ускладненнях вагітності, не розроблені єдині методичні підходи до ранньої діагностики, відсутні стандарти обстеження і лікування вагітних з виявленими порушеннями в ранні терміни. На підставі вищесказаного в клінічній практиці вагітна найчастіше зіштовхується з діаметрально

протилежними думками акушерів, а лікарі не мають єдиної точки зору на акушерську тактику [4].

Мета дослідження

Розробити сучасні методи ранньої діагностики та диференційну патогенетично обгрунтовану терапію на ранніх стадіях гестаційного процесу, що дозволить зменшити частоту перинатальних ускладнень.

Матеріал і методи

На основі результатів ультразвукового обстеження в першому триместрі вагітності з урахуванням клініко - анамнестичних і лабораторних даних нами розроблено диференційований підхід до ведення вагітності у пацієнток з невиношуванням. У нашому дослідженні 25 пацієнток основної групи отримували запропоновану нами терапію, а решта 25 вагітних отримували стандартну терапію згідно діючих наказів (група спостереження).

Обговорення результатів дослідження

Вагітні з плацентарною дисфункцією частіше ($p < 0,05$) хворіли інфекційними захворюваннями, такими як гостра респіраторна вірусна інфекція, захворюваннями дихальних шляхів (пневмонії, бронхіти), а також захворюваннями шлунково-кишкового тракту. Останнє дозволяє припустити, що в генезі даного ускладнення вагітності певну роль відіграє інфікування. Різноманітні порушення менструальної функції (гіпоменструальний синдром, дисфункційні маткові кровотечі, гіперполіменорея, альгодисменорея у вагітних з плацентарною дисфункцією зустрічалися значно частіше ($p < 0,05$) ніж у жінок, які не мали цього ускладнення вагітності. Так, нормальна менструальна функція у групі спостереження жінок мала місце у 24% випадків, проти 36% у вагітних з плацентарною дисфункцією ($p < 0,05$). Запальні

захворювання геніталій відповідно 20% і 56% ($p < 0,05$), ерозія шийки матки 10 і 34 % ($p < 0,05$), безпліддя в анамнезі 10 і 16 %. Наведені дані свідчать про певну роль гінекологічних захворювань в анамнезі у виникненні плацентарної дисфункції і порушенні розвитку плода, що знайшло відображення в роботах А.П. Милованова, Т.Г. Романенко.

У нашому дослідженні в 5 (20 %) пацієток основної групи з клінічними проявами загрози викидня, ускладненим акушерським анамнезом та низьким значенням базальної температури при ультразвуковому дослідженні мали місце поєднання зниження об'єму амніотичної та хоріальної порожнин (табл. 1).

Призначення традиційної спазмолітичної

Таблиця 1

Основні ехографічні параметри та тактика ведення пацієток з невиношуванням

Ехографічні ознаки	Додаткові показники	Терапія
Зменшення $V_{an} + V_{xp}$	-зниження базальної температури, -відсутність повноцінного жовтого тіла яйника	Гестагени до 16 тиж. (під контролем клінічної картини, даних УЗД, рівня прогестерону, ХГТ)
Зміна $V_{пя}$ + збільшення діаметру жовточного мішка + порушення кровотоку	-відсутність повноцінного жовтого тіла яйника	Антиагреганти + гестагени (під контролем клінічної картини, даних ехографії, рівня прогестерона та ХГТ)
Порушення кровотоку у маткових артеріях та міжворсинчастому просторі	-відсутність повноцінного жовтого тіла яйника	Антиагреганти (курантіл, аспірин), MgB_6 . Антиагреганти + гестагени (під контролем клінічної картини, даних ехографії, рівня прогестерона та ХГТ)
Ізольоване зменшення V_{am}	Підвищення тонуусу міометрію	Спазмолітична терапія (MgB_6 , но-шпа)
Збільшення $V_{пя}$ / підвищення ехогенності хоріона	Наявність урогенітальних інфекцій	Лікування місцеве, з 14-16 тижнів – системне.
Ретрохоріальна гематома		-«Актовегін» на протязі 3 тиж. -спазмолітична терапія (MgB_6 , но-шпа)

терапії даним пацієнтам не викликало позитивної динаміки клінічної симптоматики. Крім цього, при ехографії було виявлено відсутність повноцінного жовтого тіла яйника, а у 11 (44 %) жінок відзначалося зниження базальної температури до $36,7-37^\circ C$. З приводу цього була призначена гормональна терапія гестагенами (Утрожестан по 2 капсули інтравагінально 2-3 рази в день до 16 тижнів вагітності). Внаслідок даного лікування відзначався регрес всієї клінічної симптоматики на тлі достовірного збільшення розмірів плідного яйця, адекватний приріст ембріометричних показників (КТР). Запропонована терапія дозволила у 2 рази знизити передчасне дозрівання плаценти, запобігти формуванню фетопла-

центарної дисфункції та в 85% запобігти появі клінічної картини загрози переривання вагітності в 2-3 триместрах. У всіх спостереженнях відбулися своєчасні пологи здоровими доношеними плодами з оцінкою по шкалі Апгар 8-9 балів. У 8 % пацієток із загрозою викидня та в 28 % спостереженнях з ретрохоріальною гематомою зареєстровані поєднані ехографічні зміни розмірів плідного яйця (маловоддя-37%, багатоводдя-26%), структури хоріона та жовточного мішка. При ультразвуковому дослідженні в 28 % спостереженнях виявлено порушення кровотоку в маткових артеріях, міжворсинчастому просторі та жовточному мішку. Враховуючи отримані дані всім вагітним була призначена терапія

гестагенами (препаратом "Утрожестан" по 2 капсули інтравагінально 2-3 рази на день до 12 тижнів вагітності) та антиагреганти (курантіл 0,75г/доб, аспірин 80 мг/доб). На тлі лікування відзначалась позитивна динаміка клінічних та ехографічних даних. Але недивлячись на успішність терапії в 2-3 триместрах, в терміні 35-36 тижнів відбулися передчасні пологи. У 8 % спостереженнях, де загроза викидня супроводжувалась ізольованим зменшенням об'єму амніона без змін інших структур плідного яйця, була ефективною традиційна спазмолітична і седативна терапія (Магне В6, папаверин, Персен, Новопасит). У 7 (28%) вагітних з діагностованою ретрохоріальною гематомою поряд зі спазмолітичною терапією призначали Актосегін з

метою корекції виявлених порушень та покращання плацентажії. Актосегін призначали у вигляді драже по 200 мг 3 рази на добу протягом 3 тижнів з наступним ехографічним та доплерометричним контролем. У цих пацієнтів відзначалося швидке зменшення розмірів корпорально розташованої гематоми, нормалізація кровотоку в міжворсинчастому просторі та маткових артеріях. Протягом 8 днів спостерігалось значне зменшення розмірів гематоми, поряд з її організацією. Позитивна динаміка сприяла нормалізації серцевого ритму плода, а також сприятливому перебігу вагітності. При аналізі особливостей перебігу вагітності нами були отримані наступні дані, які представлені на діаграмі (рис.1).

Слід зазначити, що частота гестозів практично однакова в обох групах, однак у

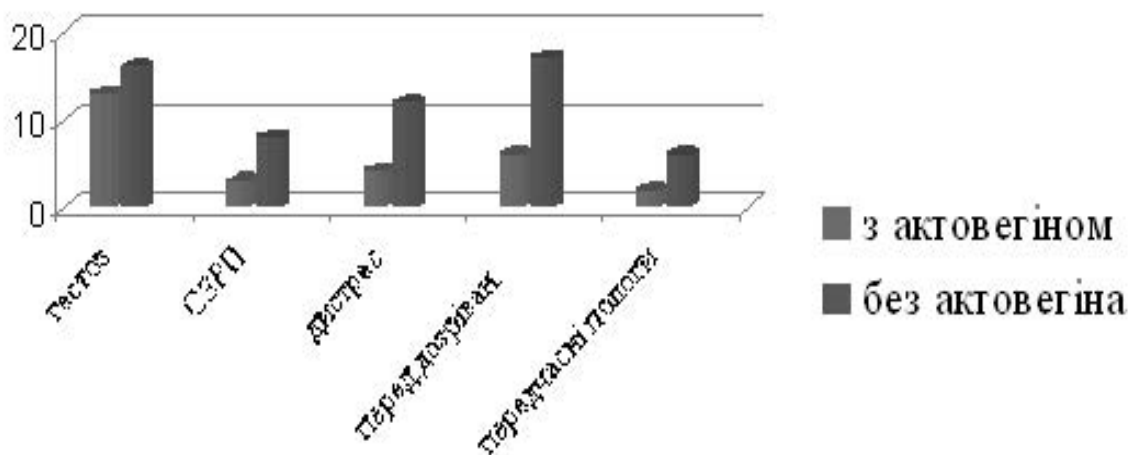


Рис.1. Особливості перебігу вагітності в жінок із діагностованою ретрохоріальною гематомою

вагітних, що отримували Актосегін спостерігалися легкі форми гестозу. При доплерометричному дослідженні гемодинамічні порушення в системі мати-плацента-плід в 1,6 рази частіше зустрічались у вагітних, що отримували стандартну терапію. Вагітність у всіх жінок, що отримували Актосегін завершилась строковими пологамі, зрілими доношеними плодами з оцінкою по шкалі Апгар 8-9 балів. Середня маса новонароджених склала $3125 \pm 126,5$ г. У групі порівняння відбулося 3 самовільних викидня (12%) та 4 передчасних пологів (16%) в терміні 35 тижнів вагітності. Отримані нами дані співпадають з даними літератури. Таким чином, терапія актовегіном при наявності ретрохоріальних гематом великих розмірів дозволяє знизити кількість ускладнень під час вагітності та сприяє пролонгуванню вагітності до терміну нормальних пологів. Виявлення багатоводдя та підвищення ехогенності хоріона при ехографії за наявності клінічних проявів загрози викидня в першому

триместрі в 20 % спостережень поєднувалося з наявністю уrogenітальної інфекції (хламідіоз, уреapлазмоз, кандидоз). Рання діагностика даного ускладнення сприяла своєчасному проведенню адекватної антибактеріальної терапії в другому триместрі гестації, що знизило частоту виникнення загрози переривання до 12 %, за рахунок зменшення в 2,7 рази частоти розвитку багатоводдя. У результаті всі вагітності завершилися достроковим пологорозрішенням.

Використання ехографічних критеріїв оцінки росту ембріона, розвитку плідного яйця і становлення фетоплацентарної гемодинаміки в першому триместрі гестації у пацієнок з невиношуванням дозволяє не тільки визначити ризик несприятливого перебігу та результату вагітності, але й своєчасно підібрати адекватну патогенетичну терапію.

Використання розробленого диференційованого підходу дозволило знизити в 2,75 рази частоту тривалої загрози переривання, синдрому

затримки розвитку плода 2-3 ступеня - у 2,5 раза, гестоза - у 2,3 раза. При цьому частота мимовільних викиднів знизилася в 3 рази, передчасних пологів - у 4 рази.

Аналіз даних про перебіг раннього неонатального періоду показав, що в порівнянні з гру-

пою контролю, при диференційованому підході до лікування вагітних по розробленій нами системі в 3,7 раза рідше діагностувалися гіпоксично-ішемічні ураження центральної нервової системи, у 3,2 раза рідше виявлялися дихальні порушення.

Немовлятам від матерів з диференційованим

Таблиця 2

Частота ускладнень вагітності в жінок із невиношуванням без використання диференційованого підходу і на тлі його застосування

Ускладнення вагітності	Група спостереження(п=25)	Основна група (п=25)
Гестоз	12% (3)	28 % (7)*
Тривала загроза переривання	16% (4)	44% (11)*
СЗРП II-III ступеня	8% (2)	20% (5)*

Примітка: *- $p < 0,05$ - вірогідність значень при порівнянні з даними групи спостереження

Таблиця 3

Результати вагітності і пологів у вагітних з невиношуванням на тлі диференційованого підходу і без його використання

Результат вагітності	Дані основної групи дослідження (п=25)	Дані групи спостереження (п=25)
Передчасні пологи	4% (1)	16 % (4) *
Термінові пологи	96% (24)	84% (21) *

*- $p < 0,05$ - вірогідність значень при порівнянні з даними групи спостереження

підходом до терапії в 4,8 раза рідше було потрібне переведення у спеціалізоване відділення на другий етап виходжування. Проведення реанімаційних заходів дані немовлята не потребували. Так само, серед немовлят відзначалася швидка адаптація до навколишнього середовища, про що свідчило зниження кількості дітей з патологічною втратою маси тіла (3,5% і 12,8%), синдромом порушення і пригнічення ЦНС (3,8%-8,0%), морфофункційною незрілістю (4,1% і 13,4% відповідно).

Висновки

1. Жінки групи ризику з невиношуванням складають групу високого ризику не тільки мимовільного переривання, але і розвитку таких ускладнень гестаційного процесу як плацентарна дисфункція і порушень функціонального стану плоду.

2.З метою покращання прогнозу перебігу вагітності, профілактики її переривання, формування плацентарної недостатності слід проводити комплекс діагностичних і лікувально-профілактичних

заходів з використанням сучасних технологій в ранньому ембріональному і фетальному періодах, що спрямовані на раннє виявлення порушень формування фетоплацентарного комплексу і корекцію типових порушень стану плоду.

3. Диференційований підхід до терапії на підставі даних, отриманих при проведенні комплексу діагностичних заходів у першому триместрі вагітності, дає змогу значно знизити частоту втрати вагітності, несприятливих результатів гестаційного процесу, перинатальну смертність і захворюваність.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується вивчення диференційованого підходу до лікування у вагітних в другому триместрі вагітності.

Література. 1. Манасова Г.С. Нові аспекти патогенетичних механізмів фетоплацентарної недостатності / Г.С.Манасова, А.І. Гоженко, О.О. Зелінський // Одес. мед. жур.- 2011. -№4(54).- с.53-56. 2. Маркін Л.Б. Комплексна оцінка стану функціональної системи мати-плацента-плід при фетоплацентарній недостатності / Л.Б. Маркін, К.Л.Шатилевич // Вісн. наук. досліджень.- 2012. -№4.- с.58-61. 3. Мартин Т.Ю. Профілактика ретардації плоду:

автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд.мед.наук: спец.14.01.01"Акушерство і гінекологія"/ Т.Ю. Мартин. - К.,2012. -20 с. 4. Медведев М.В. Изучение особенностей кровотока в аорте плода и артерии пуповины во II триместре беременности / М.В. Медведев // Акуш. и гинекол.-2013.- № 1.- С.14-17.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С НЕВЫНАШИВАНИЕМ

Л.В. Герман, И.В. Калиновская

Резюме. В статье приведены результаты предложенного дифференцированного лечения плацентарной дисфункции у беременных с невынашиванием. В основу дифференцированного подхода к комплексной терапии были положены клинические проявления, ультразвуковые и доплерометрические результаты, наличие ретрохориальной гематомы, уровень базальной температуры.

Ключевые слова: невынашивание, дифференцированное лечение, плацентарная дисфункция, перинатальные

потери.

DIFFERENTIAL APPROACH TO THE TREATMENT OF PLACENTA DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH MISCARRIAGE

L.V.German, I.V.Kalinovska

Abstract. In the article the results of the suggested differential treatment of placenta dysfunction in pregnant women with miscarriage are adduced. Clinical presentations, ultrasonic and doplerometrics results, presence of retrochorial haematoma, level of basa temperature, were assumed as a basis of differential approach to the complex therapy.

Key words: unmaturing, differential treatment, placenta dysfunction, perinatal losses.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №4 (50).-P.32-36.

Надійшла до редакції 12.11.2014

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© Л.В. Герман, І.В. Каліновська, 2014

Р.М. ГнідьЛьвівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького**КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОГО
КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ У ХВОРИХ,
ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ У РЕГІОНІ,
ЗАБРУДНЕНОМУ СІРКОЮ****Ключові слова:** хронічний
катаральний гінгівіт, сірконосна
провінція, параклінічні індекси.**Резюме.** У статті представлені результати лікування хворих на хронічний катаральний гінгівіт за допомогою засобів загальної дії - вітамінокомплексу "Три-Ві плюс", "Поліоксидонію" та засобів місцевої дії - гелю "Холісал" та фітозасобу для полокань "Фемодент". У результаті досліджень встановлено, що запропонований нами лікувально-профілактичний комплекс сприяв вираженій нормалізації та стабілізації запальних процесів у пародонті хворих на хронічний катаральний гінгівіт, що підтверджувалося параклінічними індексами, у порівнянні з особами, які отримували базисну терапію.**Вступ**

Встановлення змін фізико-хімічних властивостей та спроможності антиоксидантного захисту ротової рідини в осіб з інтактним пародонтом, які проживають у сірчаній провінції [1, 2], вказує, що за відсутності клінічних проявів у тканинах пародонта цих осіб розвиваються певні метаболічні зміни, які можна розцінювати як доклінічні прояви захворювань пародонта [3, 6].

У хворих порушення відносин тканин пародонта і зовнішнього середовища обтяжує перебіг захворювань пародонта, що проявляється більш вираженим, порівняно з хворими групи контролю, посиленням процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, зниженням антиоксидантного захисту ротової рідини і розвитком комбінованого вторинного місцевого імунодефіциту [2, 3].

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що в умовах агресивного до пародонтального комплексу довкілля, застосування традиційного лікування, яке скероване в основному на пригнічення бактерійного чинника антимікробною терапією, не є повною гарантією припинення деструктивного процесу в пародонті, оскільки запущені мікробним чинником механізми ускладнюються і підтримуються зовнішніми впливами [1, 4]. Отримані дані послужили обґрунтуванню вибору фармакологічних препаратів та розробки лікувально-профілактичних схем.

Мета дослідження

Об'єктивізувати стан тканин пародонта в результаті застосування лікувально-профілактичного комплексу за допомогою клінічних і функціональних методів дослідження.

Матеріали і методи

Комплексне лікування хронічного катарального гінгівіту проведено у 25 пацієнтів, яких було розподілено, залежно від застосованого лікування, на дві групи.

Базове комплексне лікування у пацієнтів основної і контрольної груп не відрізнялося і включало: мотивацію та навчання гігієнічним навичкам з контрольованим чищенням зубів, санацію та професійну гігієну порожнини рота, антибактеріальну терапію та кюретаж пародонтальних кишень або клаптеві операції за показаннями із застосуванням остеопластичних матеріалів [1;3].

Хворим основної групи проводили місцеву медикаментну терапію із застосуванням "Холісал-гелю" ("Ельфа А.О.", Польща) - комбінованого препарату з протимікробною, протигрибковою, протизапальною і знеболюючою дією [3].

Загальне лікування включало призначення вітамінокомплексу з мікроелементами "Три-Ві плюс", аскорутину, препаратів кальцію [1;2;3]. Пацієнтам основної групи призначали поліоксидоній (НПО "ПетроваксФарм", Росія) - імуномодулюючий засіб (ліофілізований порошок азоксимер броміду), який здатен відновлювати імунологічні реакції при імунодефіцитах, у тому числі і вторинних. Основний механізм імуномодулюючої дії поліоксидонію - прямий активуючий вплив на фагоцитоз і антитілоутворення. При сублінгвальному застосуванні препарат підвищує місцеву резистентність до інфекції, при внутрішньому - активує В-клітини, які продукують SIgA, а також тканинні макрофаги, що підвищує

місцевий імунітет [1;2].

Для полоскань рекомендували фітозасіб з умовною назвою "Фемодент", розроблений і апробований на кафедрі терапевтичної стоматології ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького. Фітозасіб вміщує збалансований комплекс біологічно активних речовин, які забезпечують широкий спектр фармакологічної дії. Антимікробну і протигрибкову дію препарату забезпечує зокрема трава материнки, яка вміщує до 44% тимолу і карвакролу. Помітну кількість рутину і кверцетину, капілярозміцнювальна дія яких на сьогодні не перевершена жодним синтетичним лікарським препаратом, вміщують зокрема трава медунки лікарської і плоди софори японської. Родовик лікарський, трава меліси, листя кропиви дводомної та м'ята перцева є джерелами аскорбінової кислоти, кропива дводомна - вітамінів В1, В2, а також каротиноїдів (провітаміни ретинолу). Позитивною характеристикою "Фемоденту" є вміст мінеральних речовин, зокрема Mn, Zn, Se, Cu, які діють як каталізатори ферментів-антиоксидантів [5].

У хворих на катаральний гінгівіт у перше відвідування під термінальним знеболенням повністю усували зубні відкладення у супроводі зрошень антисептиками (KMnO₄, H₂O₂ 1 % + фурацилін), накладали аплікацію "Холісал-гелю" на 15-20 хвилин.

Після проведення лікувальних процедур пацієнтів навчали самостійного нанесення аплікацій "Холісал-гелю" в домашніх умовах (2-3 рази на день після їди на 15-20 хвилин і перед сном). Для полоскань і ротових ванночок призначали "Фемодент". Це дозволило забезпечити безперервність процесу лікування і позитивно впливати на його

результат.

Ефективність комплексного лікування оцінювали безпосередньо та через 6, 12 та 18 місяців після лікування на підставі оцінки динаміки клінічних критеріїв, функціональних і лабораторних показників.

Ефективність комплексного лікування в найближчий період (5-15 діб) оцінювали за критеріями "нормалізація", "покращення", "без змін".

Критерію "нормалізація" відповідали відсутність у хворих скарг, нормалізація клінічних та функціональних показників; "покращення" - клінічна картина характеризувалася наближенням до нормальних клініко-функціональних показників та індексних оцінок або їхнім покращенням; критерій "без змін" відповідав відсутності ефекту комплексної терапії.

Для оцінки віддалених результатів лікування через 6 і 12-18 місяців користувалися критеріями "ремісія", "без змін", "прогресування". Критерій "ремісія" відповідав збереженню у віддалені терміни досягнутої "нормалізації" або ж "покращення", тобто - клінічній картині, при якій спостерігалася відсутність ознак запалення ясен.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз безпосередніх результатів лікування катарального гінгівіту (табл.1) вказує, що ефективність запропонованого комплексного лікування катарального гінгівіту за критерієм "нормалізація" становила 92,86 % (13 хворих із 14, яким проводили лікування). При середній кількості 1,4±0,21 відвідувань у хворих зникали больові відчуття, зменшувалася кровоточивість, набряк та болючість у яснах. Проба Шиллера-Писарева ставала слабкопозитивною.

Таблиця 1

Безпосередні результати лікування катарального гінгівіту в групах спостереження

Групи спостереження	Всього хворих	Ефективність лікування		
		нормалізація	покращення	без змін
Основна	14	13 (92,86 %)	1 (7,14 %)	–
Контрольна	11	8 (72,73 %)	1 (9,09 %)	2 (18,18 %)

При огляді, на 5-6 день лікування виявлено повну ліквідацію запального процесу: слизова оболонка набувала нормальної конфігурації, консистенції та забарвлення, що підтверджували від'ємна проба Шиллера-Писарева та відсутність кровоточивості ясен.

У групі контролю позитивний результат лікування досягався за 4,2 0,15 відвідування. "Нормалізація" стану пародонта визначалася на 8-9 день лікування і стверджена у 72,73 % (8 хворих із 11, яким проводили лікування); покращання клі-

нічних характеристик без повної нормалізації стану пародонта - у 9,09 % (1 хворого); резистентними до лікування виявилися 18,18 % (2 пацієнтів).

Через 6 місяців після лікування (табл. 2), у повторно обстежених хворих основної групи стан стійкої "ремісії" зберігався у 78,57 % (11 осіб): ясна були блідо-рожевими, щільними, помірно вологими; кровоточивість і відкладення зубного каменя були відсутні. У 21,43% (3 хворих) стан пародонту відповідав клінічному критерію "без

змін". Прогресування захворювання у хворих основної групи не виявлено.

В обстежених контрольної групи через 6 місяців

після проведеного лікування, стан ремісії зафіксовано у 63,64 % (7 хворих); у 18,18 % (2 хворих) відзначено стан "без змін". У 18,18 % (2

Таблиця 2

Віддалені результати лікування катарального гінгівіту в групах спостереження

Групи	Ефективність терапії							
	Через 6 місяців				Через 12–18 місяців			
	К-ть обст.	Ремісія	Без змін	Прогресування	К-ть обст.	Ремісія	Без змін	Прогресування
Основна	14	11 (78,57 %)	3 (21,43 %)	–	11	8 (72,73 %)	3 (27,27 %)	–
Контрольна	11	7 (63,64 %)	2 (18,18 %)	2 (18,18 %)	10	3 (30,00 %)	3 (30,00 %)	4 (40,00 %)

хворих) виявлено прогресування запального процесу у пародонті. У цих хворих об'єктивно встановлено гіперемію, набряк маргінальних ясен та кровоточивість при доторкуванні, тобто результати лікування виявилися нестійкими.

Через 12-18 місяців, у основній групі "ремісія" зберігалася у 72,73 % (у 8 із 11 обстежених), стан "без змін" - у 27,27 % (3 хворих), випадків прогресування захворювання не виявлено.

У групі контролю у ці терміни спостереження "ремісію" і стан "без змін" встановлено у 60,00 % (6 хворих); у 40,00 % (4 хворих) відмічено прогресування запального процесу з переходом у генералізований пародонтит початкового - I ступенів.

Безпосередньо після лікування у пацієнтів як основної групи, так і контролю, поряд з ліквідацією запальних явищ значно покращався стан гігієни порожнини рота. Так, якщо в основній та контрольній групах до лікування гігієнічний індекс становив відповідно $4,13 \pm 0,17$ бала і $3,52 \pm 0,29$ бала, то безпосередньо після лікування значення гігієнічного індексу знизилася, порівняно зі значенням до лікування в основній групі, у 4 рази ($p < 0,001$), у групі контролю - у 2,4 рази ($p < 0,001$).

Ефективність різних методів лікування об'єктивізує динаміка пародонтального індексу (ПІ) у групах спостереження. Безпосередньо після лікування, значення ПІ у хворих основної групи становило $0,06 \pm 0,01$ проти $1,57 \pm 0,06$ до лікування ($p < 0,001$). При порівнянні з аналогічним показником у групі контролю ($0,22 \pm 0,01$) значення ПІ в основній групі безпосередньо після лікування було нижчим у 3,6 рази ($p < 0,001$).

До лікування вакуум-гематоми у хворих основної та контрольної груп виникали, в середньому, за $10,01 \pm 1,01$ с і $11,1 \pm 1,34$ с відповідно, що свідчило про значну зміну стійкості капілярів ясен. Безпосередньо, після лікування, суттєве підвищення капілярно-резистентності визначали в

обох групах спостереження: в основній групі до $57,6 \pm 2,02$ с ($p < 0,001$), у групі контролю - до $54,3 \pm 2,22$ с ($p < 0,001$).

Аналіз віддалених результатів лікування катарального гінгівіту вказав на незначне погіршення гігієни ротової порожнини в основній групі через 6 місяців і збереження доброго гігієнічного стану порожнини рота через 12-18 місяців ($1,35 \pm 0,23$ проти $1,02 \pm 0,14$ безпосередньо після лікування ($p < 0,001$)).

У хворих групи контролю значне погіршення стану гігієни ротової порожнини спостерігали уже через 6 місяців після лікування, а через 12-18 місяців середнє значення гігієнічного індексу в цій групі зросло до $2,86 \pm 0,19$, що вірогідно вище за значення основної групи ($p < 0,001$).

При повторному обстеженні через 6 місяців, значення індексу ПІ у основній групі практично відповідало значенню ПІ безпосередньо після лікування і становило $0,13 \pm 0,07$ проти $0,33 \pm 0,01$ у контролі ($p < 0,001$).

Через 12-18 місяців у 11 обстежених основної групи, значення ПІ практично відповідало значенню, отриманому при обстеженні через 6 місяців і становило $0,16 \pm 0,08$, що підтверджувало збереження стану ремісії. У групі контролю (обстежено 10 осіб) спостерігалася погіршення клінічної картини, індекс ПІ зріс до $0,52 \pm 0,03$ ($p < 0,05$).

Стійкість капілярів ясен до дозованого вакууму в обстежених як основної, так і контрольної груп залишалася у віддалені терміни вірогідно вищою порівняно з показником до лікування. Однак у обстежених основної групи капілярно-резистентність у віддалені терміни була вищою порівняно з контролем у 1,2 рази ($p < 0,05$).

Висновок

Проведені нами клінічні спостереження та аналіз безпосередніх і віддалених результатів свідчать про вищу ефективність запропонованого нами комплексу лікування катарального гінгівіту

у хворих, які зазнають впливу несприятливих екологічних чинників, порівняно з традиційним лікуванням.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки в наміченому науковому напрямку.

Література. 1. Генералізований пародонтит / [Т.Д. Заболотний, А.В. Борисенко, А.В. Марков, І.В. Шилівський]. - Львів: ГалДент, 2011. - 240 с. 2. Годована О.І. Захворювання пародонту і гінгівіт, пародонтит, пародонтоз: будова, етіологія, патогенез, класифікація, клініка, діагностика / О.І. Годована. - Львів-Тернопіль: Джура, 2009. - 200 с. 3. Заболотний Т.Д. Комплексне лікування генералізованого пародонтиту у осіб, які проживають у регіоні забрудненому сіркою / Т.Д. Заболотний, Р.М. Гнідь // Гал. лікар. вісник. - 2012. - №2. - С. 48-53. 4. Запальні захворювання пародонта / Т.Д. Заболотний, А.В. Борисенко, Т.І. Пупін. - Львів: ГалДент - 2013. - 205 с. 5. Мороз К.А. Клінічна ефективність застосування фітоекстракту "Фемодент" при лікуванні гострого катарального гінгівіту / К.А. Мороз // Прак. мед. - 2009. - №1. - С. 112-113. 6. Стоматологія: підручник: У 2 кн. - Кн.2 / М.М. Рожко, І.І. Кириленко, О.Г. Денисенко та інш.; за ред. проф. М.М. Рожка. - К.: ВСВ "Медицина", 2013. - 992 с.

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО КАТАРАЛЬНОГО ГИНГИВИТА У БОЛЬНЫХ, ПРОЖИВАЮЩИХ В РЕГИОНЕ, ЗАГРЯЗНЕННОМ СЕРОЙ

Р.М. Гнідь

Резюме. В статье представлены результаты лечения больных хроническим катаральным гингивитом с помощью средств общего действия - витаминного комплекса "Три-Ви плюс", "Полиоксидония" и средств местного действия - геля "Холисал" и фитосредства для полоканий "Фемодент". В результате исследований установлено, что предложенный нами лечебно-профилактический комплекс способствовал выраженной нормализации и стабилизации воспалительных процессов в пародонте больных хроническим катаральным гингивитом, что подтверждалось параклиническими индексами, по сравнению с лицами, которые получали базисную терапию.

Ключевые слова: хронический катаральный гингивит, сероносная провинция, параклинические индексы.

A COMPLEX TREATMENT OF CHRONIC CATARRHAL GINGIVITIS IN PATIENTS LIVING IN THE REGION POLLUTED WITH SULFUR

R.M. Gnid

Abstract. The determination of changes of physico-chemical properties and antioxidant ability of oral liquid in individuals with intact periodontium, living in sulfuric province, indicates that in the absence of clinical manifestations in the periodontal tissues of these individuals certain metabolic changes, which could be regarded as the preclinical manifestations of periodontal disease develop.

The conducted researches suggest that in conditions of aggressive environment to periodontal complex, the use of traditional treatment, which is mostly directed at the suppression of bacterial factor of antimicrobial therapy is not a complete guarantee of stopping destructive process in the periodontium, because running microbial factor mechanisms are complicated and supported by external influences. The obtained data were justification of the choice of pharmacological preparations and the development of therapeutic and preventive schemes.

The purpose of this research is to objectify the state of periodontal tissues in the result of application of preventive and curative complex with using clinical and functional methods of research.

A complex treatment of chronic catarrhal gingivitis was performed in 25 patients who were divided in two groups depending on the applied treatment.

Local medicament therapy performed using Holisal-gel (ELPA S.A., Poland) is a combined medication with antimicrobial, antifungal, anti-inflammatory and analgesic action. For polecane recommended Fiorello named "Femodent" that was developed and tested at the Department of therapeutic dentistry FPDO of Lviv National Medical University of Danylo Halytsky. "Femodent" contains a synergistic complex of biologically active substances, which provide a wide spectrum of pharmacological action.

The efficiency of complex treatment was assessed immediately and after 6, 12 and 18 months after treatment based on the assessment of clinical criteria, functional and laboratory indicators. The efficiency of complex treatment in the near term (5-15 days) was assessed by the criteria of "normalization", "improved", "unchanged".

Results of research and their discussion. The analysis of the direct results of the treatment of catarrhal gingivitis indicates that the efficiency of the proposed complex treatment of catarrhal gingivitis according to the criterion of "normalization" was 92.86 % (13 patients out of 14 passed treatment). In case of the average number of 1.4±0.21 patients' visits pain, bleeding less, swelling and tenderness in the gums disappeared. The sample of Schiller-Pisarev was subcomposition.

A positive result was perceived for 4.2±0.15 visit in the control group. "Normalization" of the periodontal condition was reached on 8-9 day of treatment and approved in 72.73 % (8 patients out of 11 passed treatment); improvement of clinical characteristics without complete normalization of periodontal status - in 9.09 % (1 patient); resistant to treatment were 18.18 % (2 patients).

After 6 months of treatment, the state of stable "remission" in re-examined patients of the main group was kept in 78.57 % (11 persons): the gums were pale pink, dense, moderately moist; bleeding and dental calculus were absent. The state of periodontal in 21.43% (3 patients) meet to clinical criteria of "no change". The progression of the disease in patients of the main group is not identified.

Directly after treatment in patients of the main group and in the control, along with the elimination of the inflammatory phenomena the hygienic state of oral cavity has greatly improved.

So, if in the main and control groups before treatment hygiene index was, respectively, 4.13±0.17 points and 3.52 ±0.29 points, directly after treatment the value of hygienic index was decreased in comparison with the value before the treatment in the main group in 4.0 times (p1< 0.001), in the control group - in 2.4 times (p2< 0.001).

Conclusions. Conducted clinical observations carried by us and analysis of the immediate and remote results testify to higher efficiency of our proposed complex treatment of catarrhal gingivitis in the patients exposed to unfavorable exogenous factors in comparison with the traditional treatment.

Key words: chronic catarrhal gingivitis, sulfur province, paraclinical indices.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.37-40.

Надійшла до редакції 15.11.2014

Рецензент – проф. О. Б. Беліков

© Р.М.Гнідь, 2014

УДК 615.099:546.18:547.85

А.В. Гуменна

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціТОКСИЧНІСТЬ РЯДУ
ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ ФОСФОНІЄВИХ
СПОЛУК З ПІРИМІДИНОВИМ ЦИКЛОМ**Ключові слова:** четвертинні
фосфонієві сполуки, токсичність,
смертельна доза.**Резюме.** При одноразовому внутрішньоочеревинному способі введення вивчена гостра токсичність гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідиновим циклом. Встановлено, що за ступенем токсичності дані речовини належить до мало-токсичних речовин (IV клас токсичності) та помірно токсичних речовин (III клас токсичності).**Вступ**

З відкриттям антибіотиків такі тяжкі інфекційні процеси, як сепсис, перитоніт, гангрена і ряд інших, здавалося, стали зовсім керованими, але вже сьогодні знову забирають життя мільйонів людей. Причина цього явища - зростаюча стійкість бактерій до антимікробних препаратів [2]. Формування антибіотикорезистентних форм бактерій вплинуло на ефективність етіотропного лікування [1] - у зв'язку з швидким набуттям мікроорганізмами антибіотикорезистентності запропоновані раніше препарати сьогодні малоефективні [8]. Поширення резистентності до антибіотиків є реальною загрозою здоров'я людей і визначає необхідність прискореного і безупинного пошуку нових антибактеріальних препаратів [5], що належать як до відомих, так і принципово нових класів хімічних сполук [6] і можуть забезпечувати більше варіантів лікування [2].

Антибіотикорезистентність, що постійно наростає, з одного боку, і недоліки старих препаратів, пов'язані з обмеженим спектром дії, відсутністю активності стосовно нових чи природностійких видів збудників, незадовільною фармакокінетикою, високою частотою ускладнень і побічних реакцій - з іншого, стимулюють постійні дослідження зі створення нових антибіотиків [3] та антисептиків [7], у т.ч. і шляхом спрямованого синтезу з встановленням залежності між структурою і біологічною активністю [4].

Однак таких груп препаратів не так багато, тому важливим є синтез нових хімічних сполук і проведення серед них антимікробного скринінгу [5].

Перспективними в плані пошуку нових високоєфективних антимікробних препаратів є четвертинні фосфонієві сполуки, що належить до катіонних поверхнево-активних речовин [4].

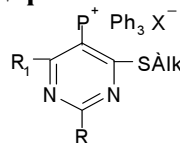
Важливою ознакою антимікробних препаратів є їх токсичність, вивчення якої є одним з обов'язкових етапів дослідження нових антимікробних засобів.

Мета дослідження

Визначити за умов гострого експерименту ступінь токсичності найперспективніших четвертинних фосфонієвих сполук - гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідиновим циклом (сполуки М-230 і М-448).

Матеріал і методи

Дослідження по вивченню токсичності було проведено на самцях білих неінбридних мишей. Гостра токсичність гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідиновим циклом (формули, яких наведені в табл. 1) вивчалася при одноразовому внутрішньоочеревинному способі введення різних доз досліджуваних сполук вранці натщесерце. Основним критерієм оцінки гострої токсичності вважали загибель тварин. Спос-

Таблиця 1**Будова гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідиновим циклом**

	Alk	R	R ₁	X
M230	CH ₃		S C ₆ H ₄ -Cl - 4	ClO ₄
M448	C ₃ H ₇	C ₆ H ₅		ClO ₄

тереження проводили протягом 14 днів.

Крім середньосмертельної дози (ДЛ50) визначали також максимальну переносиму дозу (ДМТ) та абсолютно смертельну дозу (ДСЛ), а також часто вживані в токсикологічній практиці ДЛ16 та ДЛ84. При цьому для розрахунку летальних доз використовувалися метод пробіт-аналізу (метод В.Б.Прозоровського), що використовує спосіб найменших квадратів з розрахунком регресивного рівняння, та методи, які ґрунтуються на обробці характеристичної кривої нормального розподілу - методи Беренса та Кербера.

Обговорення результатів дослідження

При внутрішньоочеревинному введенні сполук М-448 та М-230 загибель самців білих мишей спостерігалася на 1-3 добу, у переважній більшості випадків упродовж першої доби після введення досліджуваних речовин.

Картина гострого отруєння після внутрішньоочеревинного введення сполук характеризувалась зменшенням рухової активності, в'ялістю,

зниженням реакції на зовнішні подразники, зміною частоти дихання.

Отримані результати смертності самців білих мишей після внутрішньоочеревинного введення сполуки М-448 використані для розрахунку її параметрів токсичності (летальних доз і їх границь).

Встановлено наступні параметри гострої токсичності для сполуки М-448:

$$\text{ДЛ}_0 (\text{ДМТ}) = 11,93 \text{ мг/кг}$$

$$\text{ДЛ}_{16} = 25,19 \text{ мг/кг}$$

$$\text{ДЛ}_{50} = 46,37 \pm 5,25 \text{ мг/кг}$$

$$\text{ДЛ}_{84} = 61,54 \text{ мг/кг}$$

$$\text{ДЛ}_{100} (\text{ДСЛ}) = 74,81 \text{ мг/кг.}$$

зону летальної дії (ДЛ84/ДЛ16), яка становить 2,44.

Проведене порівняння величин середньосмертельних доз сполуки М-448, які було розраховано за різними методами (пробіт-аналізу, Беренса та Кербера), показано їх несуттєву розбіжність (рис. 1).

Визначивши за умов гострого експерименту

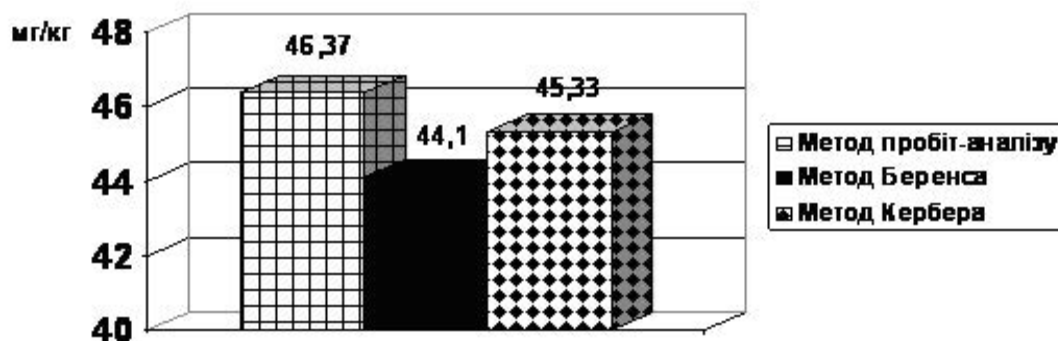


Рис. 1. Величини середньосмертельних доз (мг/кг) сполуки М-448, розраховані за методами пробіт-аналізу (В.Б.Прозоровського), Беренса та Кербера

почергово ступінь токсичності найбільш перспективних четвертинних фосфонієвих сполук - гетероциклічних фосфонієвих солей з піримідиновим циклом (М-230 і М-448), провели

порівняння їх токсичних властивостей із відповідними показниками препаратів порівняння - етонію та декаметоксину (табл. 2).

Таблиця 2

Летальні дози ряду четвертинних фосфонієвих сполук та препаратів порівняння - етонію та декаметоксину (мг/кг)

Сполуки	Летальні дози		
	ДЛ ₀ (ДМТ)	ДЛ ₅₀	ДЛ ₁₀₀ (ДСЛ)
М-448	11,93	46,37	74,81
М-230	62,81	106,44	150,07
Етоній *	50	55	70
Декаметоксин **	36	41	49

Примітки: * - за Денисенко В.П., Піськом Г.Т., 1969

** - за Палієм Г.К., 1967

Як видно з даних, наведених у табл. 2, фосфонієві сполуки з гетероциклічними фрагментами (сполуки М-230 і М-448), середньосмертельні дози яких відповідно 106,44 мг/кг та 46,37 мг/кг,

володіють меншим ступенем токсичності, ніж препарат порівняння - декаметоксин.

Фосфонієва сполука М-230 (середньосмертельна доза 106,44 мг/кг) майже в два рази (у

1,94 раза) менш токсична, ніж етоній (середньосмертельна доза 55 мг/кг) та в 2,6 раза менш токсична, ніж інший препарат порівняння - декаметоксин (середньосмертельна доза 41 мг/кг). За класифікацією токсичних речовин при введенні в очеревинну порожнину тварин сполука М-230 належить за ступенем токсичності до мало-токсичних речовин (IV клас токсичності), тоді як препарати порівняння етоній та декаметоксин - до помірно токсичних речовин (III клас токсичності).

Інша фосфонієва сполука з гетероциклічними фрагментами - М-448 (середньосмертельна доза 46,37 мг/кг) за ступенем токсичності займає проміжне положення між декаметоксином (середньосмертельна доза 41 мг/кг) та етонієм (середньосмертельна доза 55 мг/кг). За ступенем токсичності сполука М-448 як і етоній та декаметоксин належить до помірно токсичних речовин (III клас токсичності).

Висновок

Таким чином, отримані нами експериментальні дані з вивчення токсичності дозволили виявити у четвертинних фосфонієвих сполук з гетероциклічними фрагментами ряд цінних з медичної точки зору якостей і зробити висновок про перспективність цієї групи хімічних сполук для медицини, оскільки вони можуть стати основою для створення антимікробних препаратів, придатних для профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати зумовлюють доцільність подальшого дослідження з метою розробки на їх основі нових засобів, які могли б стати основою для створення антимікробних препаратів, придатних для профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань різної етіології.

Література. 1. Богомолова Н. Динаміка устойчивости к антибиотикам и частота выделения стафилококков и энтерококков у больных отделений реконструктивной хирургии / Н.Богомолова, Л.Большаков, С.Кузнецова, Т.Орешкина // Антибиотики и химиотерапия. - 2011. - Т.56, №5-6. - С. 37-45. 2. Сршова І.Б., Резистентність мікроорганізмів і антибактеріальна терапія / І.Б. Сршова, О.О. Висоцький, Т.В. Ширина, В.І. Ткаченко, А.О. Мочалова //

Жіночий лікар. - 2008. - №6. - 35. 3. Куля А. Порівняльний аналіз методів визначення антибіотикочутливості умовно-патогенних бактерій - збудників опортуністичних інфекцій людини / А.Куля, Ю.Сабо, Г.Коваль, Н.Бойко // Мікробіологічний ж. - 2011. - Т. 73, №5. - С. 47-53. 4. Листван В.М. Фосфонієві солі як потенційні антимікробні засоби / В.М. Листван, В.В. Листван, А.В.Малішевська, С.С. Дейнека // Вісник Житомирського державного університету. - 2008. - Випуск 41. Природничі науки. - С.228-232. 5.Палій Г. Застосування нового вітчизняного дезінфекційного засобу горостену для профілактики госпітальних інфекцій / Г. Палій, В. Ковальчук, І. Грабик // Клін. фармація. - 2008. - Т.12, №4. - С. 34-38. 6. Athanassiadis B. An in vitro study of the antimicrobial activity of some endodontic medicaments and their bases using an agar well diffusion assay /Athanassiadis B., Abbott P., George N., Walsh L. // Aust Dent J. - 2009. - 54(2). - P.141- 150. 7. Kuehn B.M. Scientists probe strategies to curb hospital-acquired infections / Kuehn B.M. // JAMA. - 2012. - V. 28. - P. 308- 328. 8. Eick S. Efficacy of chlorhexidine digluconate-containing formulations and other mouthrinses against periodontopathogenic microorganisms / Eick S., Goltz S., Nietzsche S., Jentsch H., Pfister W. //Quintessence Int. - 2011. - V.42(8). - P.687-700.

ТОКСИЧНОСТЬ РЯДА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ФОСФОНИЕВИХ СОЕДИНЕНИЙ С ПИРИМИДИНОВЫМ ЦИКЛОМ

А.В.Гуменна

Резюме. При однократном внутрив брюшинном способе введения изучена острая токсичность гетероциклических фосфониевых солей с пиримидиновым циклом. Установлено, что за степенью токсичности данные вещества следует относить к малотоксичным веществам (IV класс токсичности) и умеренно токсичным веществам (III класс токсичности).

Ключевые слова: четвертичные фосфониевые соединения, токсичность, смертельная доза.

TOXICITY RANGE OF PHOSPHONIUM HETEROCYCLIC COMPOUNDS WITH PYRIMIDINE CYCLE

А.В.Гуменна

Abstract. In case of a single intraperitoneal mode of administration toxicity of phosphonium heterocyclic salts with pyrimidine cycle has been studied. It has been established that these substances recording to the degree of toxicity must be referred to low-toxic substances (IV toxicity class) and moderately toxic (III toxicity class).

Key words: quaternary phosphonium compounds, toxicity, lethal dose.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.41-43.

Рецензент – проф. Л.І.Власик

Надійшла до редакції 1.11.2014

© А.В.Гуменна, 2014

УДК 616.37-002-097:616.155.34]-055.1/3

С.І. ІващукБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**РЕАКТИВНА ВІДПОВІДЬ
НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ
ПЕРИФЕРІЙНОЇ КРОВІ ТА
ІМУНОЛОГІЧНА РЕАКТИВНІСТЬ
ОРГАНІЗМУ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ
ПАНКРЕАТИТ, ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ**

Ключові слова: гострий панкреатит, реактивна відповідь нейтрофілів, імунологічна реактивність.

Резюме. Метою даного дослідження є встановлення патогенезу і патогенетичних механізмів реактивної відповіді нейтрофілів та імунологічної реактивності організму хворих на гострий панкреатит, залежно від статі. Дослідження охоплювало 189 хворих, серед яких було 144 (76,2%) чоловіки і 45 (23,8%) жінок, з набряковою формою гострого панкреатиту. Показано, що імунологічні механізми розвитку гострого панкреатиту у жінок реалізуються через підвищення у 2 рази (на 91,80%) реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів, зростання адаптаційних можливостей імунної системи (неспецифічних факторів і механізмів протиінфекційного захисту) на 33,33% та збільшення імунологічної реактивності на 53,87%. У чоловіків дезінтеграція імунологічних механізмів формування гострого панкреатиту супроводжується лімітуванням як аферентної, так й еферентної ланок імунологічного процесу (зниженням індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів на 50,76%), що призводить до збільшення частоти захворюваності та ускладнень гострого панкреатиту у 3,2 рази, за зниження активності мікрофагально-макрофагальної системи (зменшення індексу реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів на 38,20%) на тлі уповільнення чутливості імунокомпетентних клітин до імунної відповіді на етіологічний фактор (зростання індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів на 16,38%).

Вступ

Впродовж останніх десятиліть зберігається тенденція до зростання захворюваності на гострий панкреатит (ГП), який є однією з найбільш актуальних і складних проблем гострої хірургічної патології органів черевної порожнини. Серед хворих на ГП переважають чоловіки (63-74%) і менша частка (23-47%) - жінки, що підтверджується і низкою досліджень [1, 2, 15]. Якщо до недавнього часу основне значення у виникненні та прогресуванні ГП пов'язували з пошкодженням ацинарних клітин та активацією ферментів підшлункової залози, то тепер все більше уваги стали приділяти значенню механізмів запуску імунних процесів, цитокінам, синдрому системної запальної відповіді, імунологічній реактивності організму хворих [10, 13, 16].

Важливою ланкою у розвитку ГП є реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів (НГ), які, одними з перших імунокомпетентних клітин (ІКК), зустрічають патогенні та умовно патогенні мікроорганізми, та надзвичайно чутливі щодо найменших змін гомеостазу, здатні швидко покидати

кровоносне русло та активно атакувати мікроби на інші генетично чужорідні тіла, речовини у будь-якому місці і в будь-який час. Поряд з тим, НГ не мають надійної системи регенерації мембран і тому вони гинуть при перевантаженні патогенними чи умовно патогенними мікроорганізмами [5, 9]. Активовані НГ секретують, поряд з продуктами гранул, широкий спектр доімунних та імунних цитокінів (цитокінів першого і другого порядку). Це дає НГ можливість не тільки впливати на стимуляцію активності інших ІКК, а, також, регулювати адаптивну специфічну імунну відповідь та формувати ефективний протиінфекційний захист.

Однак попри вагомий функцію цієї популяції ІКК, не до кінця вивченими залишаються питання реактивної відповіді (на перших фазах захворювання) поліморфноядерних НГ периферійної крові хворих на ГП в системній запальній відповіді, залежно від статі, а тому, потребують подальших досліджень.

Поряд з тим, на тяжкість перебігу ГП значний вплив має також імунологічна реактивність

організму пацієнтів [10, 13, 16], тим паче, за ураження панкреатичної тканини, що призводить до зміни її антигенних властивостей, та запуску імунних процесів. До того ж, зміни імунологічної реактивності організму можуть бути суттєвим патогенетичним механізмом формування ХП чи розвитку деструктивного ГП [3, 4, 7, 11].

Проте, особливості дезінтеграції механізмів імунологічної реактивності організму хворих на ГП залежно від статі, залишаються недостатньо вивченими і потребують подальших досліджень.

Мета дослідження

Дослідити патогенетичні механізми реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові та імунологічної реактивності організму хворих на ГП, залежно від статі.

Матеріал і методи

Скринінг пройшло 189 хворих на ГП, які підписали інформовану згоду пацієнта на участь у дослідженні з наступним проведенням комплексу клінічно-лабораторно-діагностичних досліджень. Діагностику ГП проводили відповідно до чинного наказу МОЗ України "Про затвердження стандартів та клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальності "Хірургія" [6] та рекомендацій Європейських товариств щодо діагностики та лікування ГП [12, 14]. 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.

Розширений загально-клінічний аналіз крові виконували на гематологічному аналізаторі CELL-DYN 3700 SL ("Abbott Laboratories", США). Реактивну відповідь НГ оцінювали за розрахунковими показниками: індексом реактивної відповіді нейтрофілів, нейтрофільно-лімфоцитарним коефіцієнтом, індексом зсуву нейтрофілів і лейкоцитів, лімфоцитарно-гранулоцитарним індексом, індексом співвідношення нейтрофілів і моноцитів, за загальним показником реактивної відповіді нейтрофілів, лейкоцитарним індексом, індексом співвідношення лімфоцитів і моноцитів, за загальним показником співвідношення абсолютної кількості лейкоцитів і швидкості зсідання еритроцитів (ШЗЕ), індексом неспецифічної резистентності [8].

Ефективність імунологічної реактивності організму хворих на ГП оцінювали за інтеграційними імуно-гематологічними показниками: індексами імунної і неспецифічної реактивності організму, алергізації, лімфоцитарним коефіцієнтом, лейкоцитарним і лімфоцитарно-гранулоцитарним індек-

сами, індексом співвідношення лімфоцитів до моноцитів, лімфоцитів до еозинофілів, нейтрофілів до моноцитів, еозинофілів до лімфоцитів, агранулоцитів до ШЗЕ, нейтрофільно-лімфоцитарним коефіцієнтом, індексом зсуву лейкоцитів і загальним індексом інтоксикації.

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 близьких 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

Результати встановлення реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові жінок і чоловіків, хворих на гострий панкреатит, наведені у таблиці 1.

У жінок, хворих на ГП, реактивна відповідь НГ майже у 2 рази вища (на 91,80%), ніж реактивна відповідь НГ у чоловіків, хворих на ГП, що підтверджується значенням індексу співвідношення нейтрофілів і моноцитів, який у жінок, хворих на ГП, вище на 38,20%, що вказує на можливість різноспрямованості компонентів мікрофагально-макрофагальної системи, залежно від статі. При цьому у жінок, хворих на ГП, індекс зсуву нейтрофілів зростає на 92,10%, індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів - на 50,76%. Перераховані у табл. 1 показники реактивної відповіді НГ периферійної крові хворих на ГП жінок, свідчать про підвищення активації цієї популяції ІКК, що підтверджується зростанням неспецифічної резистентності на 33,33%.

Таким чином, у жінок, хворих на ГП підвищений рівень пристосування до хвороби та реактивна відповідь НГ, а також менша частота зустрічання ГП та кращий прогноз, ніж у чоловіків. Однак у жінок, навіть за підвищеного неспецифічного протиінфекційного захисту, передбачити сприятливий перебіг і прогноз можливо лише у тому випадку, коли буде формуватися імунологічна реактивність.

Провідними чинниками, що визначають перебіг і тяжкість будь-якого запального процесу, є ступінь ендогенної інтоксикації та імунна реактивність організму. Результати встановлення імунологічної реактивності організму хворих на гострий панкреатит, залежно від статі наведені у табл. 2.

Таблиця 1

Реактивна відповідь нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові 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 реактивної відповіді нейтрофілів	у.о.	0,378±0,04	0,725±0,06	<0,05
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	у.о.	5,83±0,47	5,34±0,45	>0,05
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	у.о.	15,26±0,45	21,09±0,34	<0,001
Індекс зсуву нейтрофілів	у.о.	0,38±0,04	0,73±0,06	<0,01
Загальний показник реактивної відповіді нейтрофілів	у.о.	194,60±1,73	73,94±0,69	<0,001
Індекс зсуву лейкоцитів	у.о.	4,36±0,37	4,43±0,31	>0,05
Лейкоцитарний індекс	у.о.	0,17±0,02	0,19±0,02	>0,05
Індекс співвідношення лімфоцитів і моноцитів	у.о.	2,62±0,17	3,95±0,19	<0,01
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о.	1,66±0,15	1,80±0,16	>0,05
Індекс співвідношення лейкоцитів і ШЗЕ	у.о.	0,40±0,02	0,37±0,02	>0,05
Індекс неспецифічної резистентності	у.о.	0,24±0,02	0,32±0,03	<0,05

Таблиця 2

Загальна імунологічна реактивність 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 імунної реактивності	у.о.	2,97±0,31	4,57±0,43	<0,05
Індекс неспецифічної реактивності	у.о.	0,24±0,02	0,32±0,03	<0,05
Індекс алергізації	у.о.	0,48±0,04	0,46±0,05	>0,05
Лімфоцитарний коефіцієнт	у.о.	0,172±0,07	0,187±0,09	>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±0,29	<0,05
Нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт	у.о.	5,38±0,47	5,34±0,45	>0,05
Індекс співвідношення нейтрофілів і моноцитів	у.о.	15,26±0,45	21,09±0,34	<0,001
Індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів	у.о.	0,135±0,02	0,157±0,03	>0,05
Індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ	у.о.	0,681±0,07	0,541±0,05	>0,05
Індекс зсуву лейкоцитів	у.о.	4,36±0,37	4,43±0,31	>0,05
Лейкоцитарний індекс	у.о.	0,17±0,02	0,19±0,02	>0,05
Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс	у.о.	1,66±0,15	1,80±0,16	>0,05
Загальний індекс інтоксикації	у.о.	3,51±0,31	5,33±0,47	<0,05

Встановили, що імунологічна реактивність організму жінок, хворих на ГП, на 53,87% вище ($P < 0,05$) імунологічної реактивності чоловіків. А, враховуючи те, що рівень активності неспецифічних факторів і механізмів протиінфекційного захисту у цих пацієнток більше на 33,33%, то стає зрозумілим, що жінки хворіють у 3,2 рази рідше чоловіків. За іншими показниками імунологічної реактивності (індекс алергізації, лімфоцитарний індекс, нейтрофільно-лімфоцитарний коефіцієнт, індекс співвідношення еозинофілів і лімфоцитів, індекс співвідношення агранулоцитів і ШЗЕ, індекс зсуву лейкоцитів, лейкоцитарний індекс та лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс) чоловіки, хворі на ГП, не відрізняються суттєво ($P > 0,05$) від таких показників у жінок, хворих на ГП.

Зниження на 50,76% індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів у чоловіків, хворих на ГП, свідчить про лімітування не тільки аферентної ланки імунологічного процесу, а також й еферентного механізму, що сприяє збільшенню частоти захворюваності в чоловіків, та частішим ускладненням серед чоловіків, хворих на ГП. Зменшення значення індексу співвідношення нейтрофілів і моноцитів на 38,20% у чоловіків, хворих на ГП, вказує на зниження активності нейтрофілів у мікрофагально-макрофагальній системі імунної відповіді, що знайшло своє підтвердження у значенні індексу реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів (табл. 1).

Зростання індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів у чоловіків, хворих на ГП, на 16,38%, порівняно з хворими жінками, відображає уповільнення чутливості ІКК до імунної відповіді на етіологічний фактор.

Таким чином, враховуючи складність і багатомірність проблеми ГП, наведені дані демонструють формування і розвиток даної недуги з позиції оцінювання реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів, а також імунологічної реактивності жінок, хворих на ГП, у порівняльному аспекті з такими показниками у чоловіків, хворих на ГП, що може пояснити вищу частоту захворюваності останніх взагалі, й у буковинській популяції, зокрема.

Визначені нами показники, імуно-гематологічні індекси і коефіцієнти дозволяють охарактеризувати провідну ланку (інтоксикація та імунологічна реактивність організму хворих) патофізіологічних процесів, власне, що тяжкість запальних захворювань будь-якої локалізації характеризуються інтоксикацією та імунологічною реактивністю. Саме порушення у системі імунітету (протимікробному захисті) є тканино- і системоутворюючими факторами розвитку подій

як на організменному, так і на популяційному рівні.

Висновки

1. Імунологічні механізми розвитку гострого панкреатиту у жінок реалізуються через підвищення у 2 рази (на 91,80%) реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів, зростання адаптаційних можливостей імунної системи (неспецифічних факторів і механізмів протиінфекційного захисту) на 33,33% та збільшенням імунологічної реактивності на 53,87%.

2. У чоловіків дезінтеграція імунологічних механізмів формування гострого панкреатиту супроводжується лімітуванням як аферентної, так і еферентної ланок імунологічного процесу (зниженням індексу співвідношення лімфоцитів і моноцитів на 50,76%), що призводить до збільшення частоти захворюваності та ускладнень ГП у 3,2 рази, а також зниженням активності мікрофагально-макрофагальної системи (зменшення індексу реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів на 38,20%) на тлі уповільнення чутливості імунокомпетентних клітин до імунної відповіді на етіологічний фактор (зростання індексу співвідношення лімфоцитів та еозинофілів на 16,38%).

Перспективи подальших досліджень

Встановлення можливих генетичних механізмів формування реактивної відповіді нейтрофільних гранулоцитів периферійної крові та імунологічної реактивності хворих на гострий панкреатит, залежно від статі.

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 МЗ РК, 2013. - 387 с. 3. Имуноориентированная терапия в комплексном лечении острого панкреатита / И.Е. Верхулецкий, Н.А. Синепупов, Д.Н. Синепупов [и др.] // Укр. ж. хирургии. - 2011. - №4. - С. 154-160. 4. Иммунотерапия в комплексном лечении некротизирующего панкреатита, осложненного перитонитом / А.Я. Коровин, С.А. Залесный, В.А. Кулиш [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2011. - №4 (127). - С. 124-127. 5. Казмірчук В.С. Клінічна імунологія і алергологія / В.С. Казмірчук, Л.В. Ковальчук. - Вінниця: Нова книга, 2006 - 528 с. 6. 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. 7. Салиенко С.В. Иммунологические аспекты патогенеза острого деструктивного панкреатита и коррекция нарушенной рекомбинантным IL-2 / С.В. Салиенко, Е.В. Маркелова, Б.А. Сотниченко // Цитокины и воспаление. - 2006. - Том 5, №4. - С. 46-50. 8. Сипливый В.А.

Использование лейкоцитарных индексов для прогнозирования исхода перитонита / В.А. Сиплиный, Е.В. Конь, Д.В. Евтушенко // Клін. хірургія. - 2009. - № 9. - С. 21-26. 9. Фагоцитарна і секреторна активність нейтрофілів і моноцитів периферійної крові пацієнтів із синдромом хронічної втоми / І.І. Сидорчук, Л.І. Сидорчук, С.А. Левицька [та ін.] // Клін. та експериментальна патол. - 2014. - Т. XIII, № 1 (47). - С. 126-128. 10. Alteration of peripheral blood lymphocyte subsets in acute pancreatitis / Mirosława Pietruczuk, Milena I Dabrowska, Urszula Wereszczynska-Siemiatkowska [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2006 - Vol. 12 (33). - P. 5344-5351. 11. Bhatnagar A. Immunological findings in acute and chronic pancreatitis / Bhatnagar A., Wig J.D., Majumdar S. // ANZ J. Surg. - 2003. - Vol. 73, #1-2. - P. 59-64. 12. Diagnosis and treatment of acute pancreatitis: the position statement of the Italian Association for the study of the pancreas [on behalf of the 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. 13. Different profiles of cytokine expression during mild and severe acute pancreatitis / Zilvinas Dambrauskas, Nathalia Giese, Antanas Gulbinas [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2010. - Vol. 15. - P. 1845-1853. 14. 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. Gastroenterol. - 2013. - Vol. 19 (44). - P. 7930-46. 15. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency / B. Lindkvist // World J. Gastroenterol. - 2013. - Vol. 19(42). - P. 7258-7266. 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.

РЕАКТИВНЫЙ ОТВЕТ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ ГРАНУЛОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЙНОЙ КРОВИ И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

С.И. Иващук

Резюме. Целью данного исследования есть установление патогенеза и патогенетических механизмов реактивного ответа нейтрофилов и иммунологической реактивности 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 отечной формой острого панкреатита. Показано, что иммунологические механизмы развития острого панкреатита у женщин реализуются через повышение в 2 раза (на 91,80%) реактивного ответа нейтрофильных гранулоцитов, возрастание адаптационных возможностей иммунной системы (неспецифических факторов и механизмов противoinфекционной защиты) на 33,33% и увеличения иммунологической реактивности на 53,87%. У мужчин дезинтеграция иммунологических механизмов формирования острого панкреатита сопровождается лимитированием как аферентного, так и эферентного звена иммунологического процесса (снижением индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов

на 50,76%), что ведет к увеличению частоты заболеваемости и осложнений острого панкреатита в 3,2 раза, при снижении активности микрофагально-макрофагальной системы (уменьшение индекса реактивного ответа нейтрофильных гранулоцитов на 38,20%) на фоне замедления чувствительности иммунокомпетентных клеток к иммунному ответу на этиологический фактор (возрастание индекса соотношения лимфоцитов и эозинофилов на 16,38%).

Ключевые слова: острый панкреатит, реактивный ответ нейтрофилов, иммунологическая реактивность.

REACTIVE RESPONSE OF PERIPHERAL BLOOD NEUTROPHILIC GRANULOCYTES AND IMMUNOLOGICAL REACTIVITY OF THE PATIENT'S BODY WITH ACUTE PANCREATITIS DEPENDING ON SEX

S.I. Ivashchuk

Abstract. The purpose of this study is to investigate the pathogenic mechanisms of reactive response of peripheral blood neutrophils and immunological reactivity of the patients with acute pancreatitis depending on sex.

Materials and methods. The study covered 189 patients, among which there were 144 (76.2%) men and 45 (23.8%) women with the edematous form of acute pancreatitis. The reactive response of neutrophils and the effectiveness of the immunological reactivity of the patients with acute pancreatitis were assessed by the haematological indices and coefficients and by integration immune-haematological indices.

Results. It has been observed that the immunological mechanisms of acute pancreatitis in women are realized through 2 times (91.80%) increase of neutrophilic granulocytes reactive response, the adaptive capacity of the immune system (nonspecific factors and mechanisms of anti-infective defense) increase by 33.33% and increase of immunological reactivity by 53.87%. Disintegration of the immunological mechanisms of acute pancreatitis formation in men is accompanied by the limitation both of afferent and efferent links of immunological process (decrease in the index of lymphocytes and monocytes ratio by 50.76%), which leads to increased incidence of acute pancreatitis and complications 3.2 times, and decreased activity of microphage-macrophage system (the index reduction of neutrophilic granulocytes reactive response by 38.20%) with lower sensitivity of immunocompetent cells to the immune response to the causative factor (index ratio increase of lymphocytes and eosinophils by 16.38%).

Key words: acute pancreatitis, neutrophilic granulocytes, immunological reactivity.

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P. 44-48.

Надійшла до редакції 17.09.2014

Рецензент – проф. І.І. Сидорчук

© С.І. Иващук, 2014

УДК: 616.379-008.64-002.3-092:612.115

S.Yu. Karatieieva,
T.O. Lobanova,
O.K. Golovachuk.

Bukovinian State Medical University,
 Chernivtsi

INFLUENCE OF OZONE THERAPY ON FIBRINOLYSIS, PROTEOLYSIS INDICES IN BLOOD OF EXPERIMENTAL RATS WITH PYOINFLAMMATORY PROCESSES AGAINST THE DIABETES BACKGROUND

Key words: *diabetes, pyoinflammatory complications, fibrinolysis, protective properties, ozone therapy.*

Abstract. *Experimental study of 35 white rats with pyoinflammatory processes against the background of diabetes using ozone therapy revealed improvement of the regulation indices of blood aggregation state, decrease of hypercoagulation manifestations: increase of time of plasma recalcification, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, activation of thrombocyte-vascular hemostasis; significant protective properties with decreased azoalbumin lysis, total nonenzymatic fibrinolytic activity and proteinase activity by Kunitz in blood plasma are detected.*

Introduction

Diabetes topicality is caused by the fact that in more than 30-70% of patients pyoinflammatory processes develop and 50% of hospitalized patients need surgical care for purulent-necrotic complications [2, 5]. The rapid progression of purulent-necrotic foci is caused by the development of polymorphic aerobic and anaerobic non-clostridial infection, which is often irresponsive to most antibiotics [3, 5]. Purulent infection and diabetes complicate the course of one another. Mortality caused by DM with purulent surgical infection, as well as a few decades ago, remains high - from 6 to 44.4% [1, 4].

Thus, pyoinflammatory complications of soft tissues in patients with diabetes are a complex surgical problem. That is why the course of pyoinflammatory processes of soft tissues in diabetic patients requires further study to optimize its correction.

Objective

To study experimentally the influence of ozone therapy on the course of pyoinflammatory processes in diabetes.

Material and methods

The experimental study was conducted on 35 white mature rats. The control group numbers 8. Diabetes was simulated by subcutaneous administration of alloxan (100mg per kg of body weight). Rats of the first experimental group (10) received subcutaneous administration of fecal suspension (pool of 20 animals' feces was diluted with 0.9% sodium chloride solution) at a dose of 0.5 ml per 100g of body weight. On the 14th day after alloxan administration the animals of the second

experimental group (9) were injected 10% feces suspension subcutaneously. The animals of the third group (8) with simulated DM were administered fecal mixture subcutaneously and during the next three days ozonized 0.9% sodium chloride solution was administered intraperitoneally once a day at the rate of 1.0ml per 100g of body weight.

Ozonation of sterile 0.9% sodium chloride solution was carried out by the apparatus "Boson" until the concentration of ozone in isotonic sodium chloride solution was 20 mg/ml.

Discussion of the results of the study

Assessment of the system of unlimited proteolysis, fibrinolysis activity and average weight molecules of blood plasma under conditions of purulent processes of skin and subcutaneous tissue in mature rats revealed increase of azocasein lysis and average weight molecules concentration in blood plasma (Table 1).

Assessment of regulation system of aggregation state of blood under conditions of purulent processes development in mature rats revealed (Table 2) decrease of time of plasma recalcification, thrombin time, increase of adhesive thrombocytes percentage and index of platelets spontaneous aggregation, indicating activation of platelet-vascular hemostasis and coagulation system of plasma.

Decreasing of time of Hageman-factor-dependent fibrinolysis was ineffective in opposition to the specified changes of hypercoagulation activation.

Diabetes significantly complicated the course of purulent processes. That was indicated by a significant increase of proteolysis by azoalbumin lysis, azocasein, azocollagen, increased total nonenzymatic

Table 1

State of system of unlimited proteolysis, fibrinolysis activity and average weight molecules of plasma under conditions of pyoinflammatory processes of soft tissues in mature rats ($x \pm Sx$)

Indices	Control (n=8)	Main Fecal suspension administration (n=10)
Azoalbumin lysis, mg/ml Φ hour	2,24 \pm 0,351	2,39 \pm 0,329
Azocasein lysis, mg/ml Φ hour	1,87 \pm 0,227	3,00 \pm 0,209
Azocollagen lysis, mg/ml Φ hour	0,77 \pm 0,137	1,14 \pm 0,176
Total fibrinolytic activity, mg/ml Φ hour	4,23 \pm 0,486	4,78 \pm 0,489
Nonenzymatic fibrinolytic activity, mg/ml Φ hour	1,88 \pm 1,05	1,11 \pm 0,175
Proteinase activity by Kunitz – caseinolytic units, calibrated by trypsin	0,19 \pm 0,029	0,27 \pm 0,031
Average weight molecules concentration, arbitrary units	0,12 \pm 0,015	0,18 \pm 0,018

p– probability of differences compared with control, n – number of observations

Table 2

State of regulation system of blood aggregation state under conditions of purulent processes of soft tissues in mature rats ($x \pm Sx$)

Indices	Control (n=8)	Main Fecal suspension administration (n=10)
Time of plasma recalcification, sec	101,5 \pm 2,38	90,8 \pm 2,33
Activated partial thromboplastin time, sec	42,5 \pm 2,32	35,8 \pm 2,35
Prothrombin time, sec	16,4 \pm 1,38	13,2 \pm 1,37
Thrombin time, sec	14,5 \pm 0,97	10,9 \pm 1,07
Concentration of fibrinogen in blood plasma, g/l	4,48 \pm 0,179	4,80 \pm 0,175
Antithrombin activity III, %	98,2 \pm 3,53	104,6 \pm 3,37
Activity of blood clotting XIII factor, %	94,9 \pm 3,74	96,5 \pm 3,35
Percentage of adhesive thrombocytes by Mishcheiko method, %	2,69 \pm 0,362	4,90 \pm 0,358
Index of thrombocytes spontaneous aggregation by Tacolla method, %	28,3 \pm 1,91	34,4 \pm 1,90
Hageman-factor-dependent fibrinolysis, min	16,9 \pm 0,68	13,4 \pm 0,66
Plasminogen potential activity, min	15,8 \pm 1,26	12,4 \pm 1,19
Antiplasmins, %	93,0 \pm 4,75	100,6 \pm 4,48

fibrinolytic activity and proteinase activity by Kunitz (Table 3). Increase of average weight molecules indicated growth of the intoxication degree. Diabetes also caused significant disorders in hemostasis system under the conditions and presence of purulent processes. Thus, a significant increase of blood plasma hypercoagulation was revealed by the decrease of time of plasma recalcification, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time. Decrease of fibrinogen concentration in blood plasma denoted its use in the hypercoa-

gulation process. Activation of thrombocyte-vascular hemostasis under these conditions was confirmed by the increase of adhesive thrombocytes percentage and index of platelets spontaneous aggregation.

The use of ozone therapy in conditions of pyoinflammatory processes in mature rats with diabetes discovered significant protective properties, indicated by azoalbumin lysis decrease, total nonenzymatic fibrinolytic activity and proteinase activity by Kunitz in blood plasma (Table 3).

Таблиця 3

State of system of unlimited proteolysis, fibrinolysis activity and concentration of average weight molecules in blood plasma in condition of pyoinflammatory processes in soft tissues in mature rats with diabetes against the background of ozone therapy ($\bar{x} \pm Sx$)

Indices	Fecal suspension administration with DM (n=9)	Fecal suspension administration with DM against the background of ozone therapy (n=8)
Azoalbumin lysis, mg/ml hour	4,64±0,443	3,08±0,282 p<0,02
Azocasein lysis, mg/ml hour	5,95±0,744	4,41±0,735 p<0,01
Azocollagen lysis, mg/ml hour	3,57±0,743	1,84±0,351 p<0,01
Total fibrinolytic activity, mg/ml hour	9,84±0,838	6,34±0,709 p<0,01
Nonenzymatic fibrinolytic activity, mg/ml hour	7,55±1,495	1,42±0,198 p<0,01
Proteinase activity by Kunitz – caseinolytic units, calibrated by trypsin	0,89±0,103	0,31±0,142 p<0,01
Average weight molecules concentration, arbitrary units	0,30±0,034	0,32±0,039

Ozone therapy also improved the indices of regulation of blood aggregation state under conditions of purulent processes presence in diabetic mature rats. This was detected by the decrease of hypercoa-

gulation manifestations, indication of which was an increase of plasma recalcification time, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time (Table 4). The decrease of pathogenic inf-

Таблиця 4

State of regulation system of blood aggregation state under conditions of pyoinflammatory processes in soft tissues in diabetic mature rats against the background of ozone therapy ($\bar{x} \pm Sx$)

Indices	Feces suspension administration (n=9)	Feces suspension administration using ozone therapy (n=8)
Plasma recalcification time, sec	67,7±4,39	84,8±2,01 p<0,01
Activated partial thromboplastin time, sec	21,3±1,73	37,1±2,39 p<0,001
Prothrombin time, sec	9,31±0,869	14,0±1,38 p<0,01
Thrombin time, sec	7,11±0,579	10,9±0,77 p<0,01
Fibrinogen concentration in blood plasma, g/l	2,99±0,161	3,55±0,225 p<0,05
Antithrombin activity III, %	99,1±6,90	116,3±5,35 p<0,05
Concentration of soluble fibrin monomer complexes in blood, mg/l	3,25±0,403	7,57±0,693 <0,001
Activity of blood clotting XIII factor, %	88,8±7,61	91,9±5,48 p<0,05
Percentage of adhesive thrombocytes by Mishcheko method, %	11,95±0,558	8,60±0,687 p<0,01
Index of thrombocytes spontaneous aggregation by Tacolla method, %	45,7±2,07	33,8±2,46 p<0,01
Hageman-factor-dependent fibrinolysis, min	9,67±0,758	11,8±1,06 p<0,01
Plasminogen potential activity, min	10,3±0,69	8,33±0,810 p<0,01
Antiplasmins, %	112,9±5,36	115,9±5,10

fluence of thrombocyte-vascular hemostasis activation indicated the decrease of adhesive thrombocytes percentage by Mishchenko and index of thrombocyte spontaneous aggregation by Tacolla method. Additional anticoagulating properties under these conditions were revealed by an increase of concentration of soluble fibrin monomer complexes.

Such changes in mature rats can be considered positive in the course of pyoinflammatory processes: decrease of intoxication, increase of protective properties, decrease of hypercoagulation manifestations against the background of chronic forms of diabetes.

Conclusions

1. The use of ozone therapy under conditions of abscesses of soft tissues in diabetic mature rats reveals significant protective properties with decreased azoalbumin lysis, total nonenzymatic fibrinolytic activity and proteinase activity by Kunitz in blood plasma.

2. Ozone therapy improves the regulation indices of blood aggregation state under conditions of pyoinflammatory processes in diabetic mature rats with decrease of hypercoagulation manifestations: increase of time of plasma recalcification, activated partial thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time.

Література. 1. Беляков Н.А. Сахарный диабет как основной компонент патогенеза метаболического синдрома / Н.А.Беляков, С.Ю.Чубриева // Мед. Акад. Ж.- 2009.- Т. 8, № 1.- С. 116-127. 2. Малахов В.А. Реологические свойства крови у больных с диабетической полинейропатией при комплексном лечении с использованием озонотерапии / В.А.Малахов, Т. Т. Джанелидзе //Укр. вісник психоневрології.-2009.-Т.17, № 3 (60).-С.15-17. 3. Мумладзе Р.Б. Озонотерапия в коррекции свободнорадикальной и ферментной активности у больных перитонитом / Р.Б. Мумладзе, И.Т. Васильев, В.Н. Яковлев, О.Е. Колесова, А.В. Власенко, С.С. Лебедев // Кл. анестезиология и реаниматология. -2009. -Т.6, № 1. - С.14-21. 4.Полийчук Т.П. Изучение клинической эффективности кислородно-озоновой терапии при коррекции локальных жировых отложений / Т.П.Полийчук, Т.Н.Королькова // Рос. Ж. кожных и венерических болезней. - 2009. - № 5. - С. 58-62. 5. Шестакова М.В. Анемия, микроангиопатия и макроангиопатия при сахарном диабете / М.В.Шестакова, Л.В.Козловская, С.А.Мартынов, С.В.Моисеев // Кл. фармакология и терапия. - 2009. - № 18(2). -С. 83-86.

ВПЛИВ ОЗОНОТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ФІБРИНОЛІЗУ, ПРОТЕОЛІЗУ КРОВІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЩУРІВ ПРИ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСАХ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

С.Ю. Каратєєва, Т.О. Лобанова, О.К. Головачук

Резюме. Експериментальні дослідження на 35 білих щурах із гнійно-запальними процесами на фоні цукрового діабету із застосуванням озонотерапії виявили покращення показників регуляції агрегатного стану крові, зменшення проявів гіперкоагуляції: зростання часу рекальцифікації плазми крові, активованого парціального тромбoplastинного часу, протромбінового часу, тромбінового часу, активації тромбоцитарно-судинного гемостазу, виявлено істотні протекторні властивості зі зниженням лізису азоальбуміну, сумарної, неферментативної фібринолітичної активності та активності протеїназ за Кунітцом у плазмі крові.

Ключові слова: цукровий діабет, гнійно-запальні ускладнення, фібриноліз, протекторні властивості, озонотерапія.

ВЛИЯНИЕ ОЗОНОТЕРАПИИ НА ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИБРИНОЛИЗА, ПРОТЕОЛИЗА КРОВИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КРЫС ПРИ НАЛИЧИИ ГНОЙНО - ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

С.Ю.Каратєєва, Т. О. Лобанова, О.К. Головачук

Резюме. Экспериментальные исследования на 35 белых крысах с гнойно - воспалительными процессами на фоне сахарного диабета с применением озонотерапии обнаружили улучшение показателей регуляции агрегатного состояния крови, уменьшение проявлений гиперкоагуляции: рост времени рекальцификации плазмы крови, активированного парциального тромбoplastинного времени, активации тромбоцитарно-сосудистого гемостаза, выявлены существенные протекторные свойства со снижением лизиса азоальбумину, суммарной, неферментативной фибринолитической активности и активности протеиназ по Кунитцу в плазме крови.

Ключевые слова: сахарный диабет, гнойно-воспалительные осложнения, фибринолиз, протекторные свойства, озонотерапия.

Буковинский медицинский государственный университет, г. Черновцы

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50).-P.49-52.

Надійшла до редакції 10.11.2014

Рецензент – проф. В.П. Польовий

© С.Ю.Каратєєва, Т.О. Лобанова, О.К. Головачук, 2014

УДК 616.126.42-089.28-003.54

*С.Г. Котюжинская,**А.И. Гоженко*,**А.А. Свирский*

Одесский национальный медицинский университет

*ГП Украинский НИИ медицины транспорта, г. Одесса

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЛИПИДТРАНСПОРТНОЙ СИСТЕМЫ БОЛЬНЫХ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ ПРИ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ

Ключевые слова: липопротеины, липопротеинлипаза, физическая нагрузка, атеросклероз.

Резюме. Изучение состояния липидтранспортной системы и её функциональной активности у пациентов с атеросклерозом проводили в условиях однократной дозированной физической нагрузки. Выявлено выраженное снижение толерантности липидтранспортной системы к дозированной физической нагрузке, проявлявшееся в нарушении как прямого, так и обратного транспорта холестерина и обмена липопротеинов в целом, на фоне неадекватной активности липопротеинлипазы (ЛПЛ), за счет снижения эффективности липолиза у больных атеросклерозом. У больных ишемической болезнью сердца (ИБС) без клинических признаков атеросклероза дисбаланс липопротеинов с уменьшением содержания ХС ЛПВП и увеличение уровня ХС ЛПНП при сниженной активности ЛПЛ в ответ на физическую нагрузку можно расценивать как ранние признаки формирования атеросклеротического процесса у этой категории больных.

Введение

Известно, что физическая нагрузка является одним из компонентов профилактики и комплексной терапии атеросклероза (АТ) и сокращает время достижения целевых значений уровней липидов в сыворотке крови у пациентов с дислипидемиями [2,3,4]. Результаты многочисленных исследований показали, что физическая нагрузка обладает выраженным гипохолестеринемическим действием за счет повышенного расхода липидов в виде энергетического субстрата, другими словами, инициирует липолиз.

Имеются сведения о том, что тренировка, направленная на развитие выносливости, способствует повышению скорости окисления, содержащихся в крови ЛПОНП [1,6,9]. Проявление этого эффекта опосредовано увеличением в мышцах липопротеинлипазной активности, сопровождающейся возрастанием площади поверхности эндотелия капилляров под влиянием тренировки [7,8]. Тем не менее, ЛПОНП являются относительно незначительным источником энергии при мышечной деятельности даже у тренированных лиц и обеспечивают менее 10 % общих энергозатрат [5,10].

Однако до сих пор остается неясным, какие именно изменения в системе транспорта холестерина и липидтранспортной системы в целом

может вызывать дозированная физическая нагрузка, и как это отражается на патогенезе атеросклероза.

Цель исследования

Изучение состояния липидтранспортной системы и её функциональной активности у больных атеросклерозом в ответ на однократную дозированную физическую нагрузку (ДФН).

Материалы и методы

В исследование были включены 59 человек, из них 32 мужчины и 27 женщин в возрасте от 45 до 62 лет (средний возраст $54,99 \pm 1,4$ лет). Группу больных АТ составили 15 человек (9 мужчин и 6 женщин, средний возраст $56,61 \pm 1,28$ лет), группу больных АТ с сочетанием гипертонической болезни (ГБ) - 16 человек (9 мужчин и 7 женщин, средний возраст $55,25 \pm 1,90$ лет). Группу сравнения составили больные со стабильной ИБС без коронарного АТ - 14 человек (6 мужчин и 8 женщин, средний возраст $57,34 \pm 1,26$ лет). В качестве контроля обследованы практически здоровые люди - 14 человек (8 мужчин и 6 женщин, средний возраст $52,96 \pm 1,18$ лет). Выделенные группы сопоставимы по возрасту и полу.

Однократную дозированную физическую нагрузку (ДФН) проводили на велоэргометре

фирмы "Shiller" (Швейцария) в режиме педалирования 60-65 об./мин в течение 20 мин в положении сидя до достижения ЧСС 95 % и выше от максимальной для возраста пациентов частоты.

Содержание общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), уровень холестерина в липопротеидах высокой плотности (ХС-ЛПВП) определяли ферментативным методом с использованием тест-наборов фирмы Cormay Diana (Польша). Концентрацию ХС-ЛПВП устанавливали после осаждения фракций липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) под действием гепарина и ионов марганца. Содержание ХС в ХС-ЛПНП и ХС-ЛПОНП рассчитывали математически по формуле Фридвальта.

Активность липопротеинлипазы плазмы крови определяли титрованием по методу T. Olivecrona

(1992) в модификации В. Н. Титова (2003) полученной из локтевой вены спустя 15 минут после введения гепарина фирмы "Биолек" (Украина) в дозе 50 МЕ/кг. Показателем активности фермента являлось количество освобожденных жирных кислот из триглицеридов в течение 1 часа (ммоль/л/ч).

Обсуждение результатов исследования

Нами отмечено, что в ответ на ДФН со стороны липидного спектра наблюдался гиперхолестеринемический эффект в группах больных ИБС и АТ+ГБ относительно умеренного кратковременного подъема ОХС в контрольной группе и у пациентов с АТ (рис. 1). Обращала на себя внимание степень максимального увеличения ОХС в группе ИБС, где фоновые показатели уровней липидов плазмы не превышали оптимальных уровней.

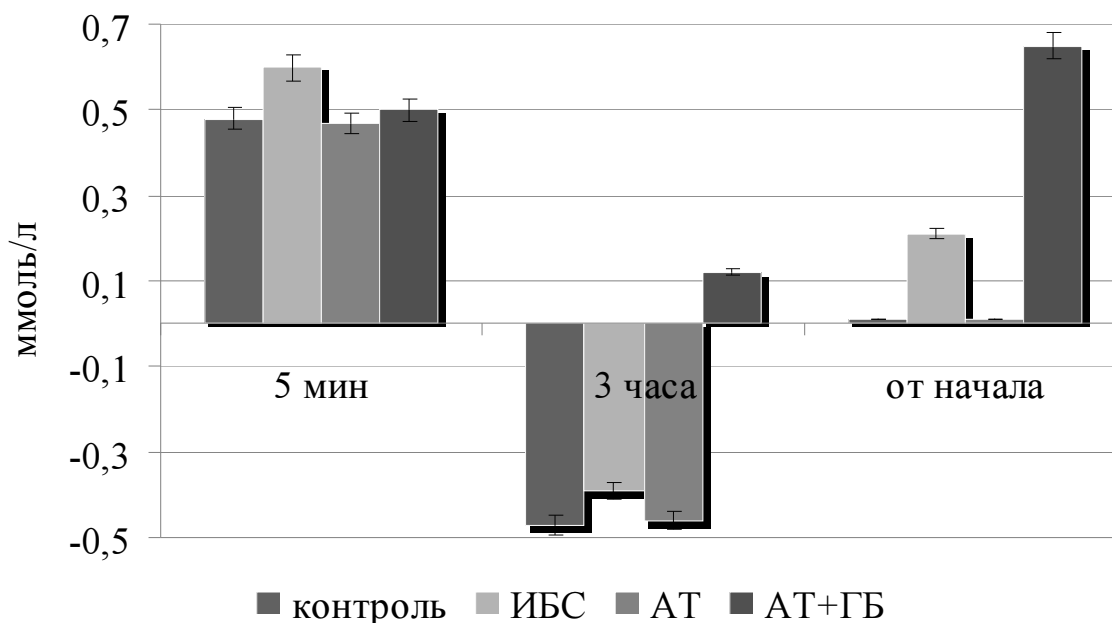


Рис. 1. Динамика изменения ОХС у пациентов исследуемых групп в зависимости от времени после физической нагрузки

В последующие 3 часа после нагрузки динамика изменения была одинаковой во всех группах - отмечалось снижение концентрации ОХС ($p < 0,05$), за исключением в группе больных АТ+ГБ, где наблюдался рост ОХС ($p < 0,05$). Следует отметить, что степень уменьшения количества ОХС была равнозначной у больных АТ и здоровых добровольцев, в то время как в группе сравнения ниже в среднем на 0,08 ммоль/л.

К концу исследования уровень ОХС вернулся к исходным величинам, как в контрольной группе, так и в группе пациентов с АТ ($p < 0,05$), в то время как у больных АТ+ГБ и группы сравнения имел место стойкий гиперхолестеринемический эффект на ДФН ($p < 0,05$), что позволяет нам

думать о нарушении со стороны липидтранспортной системы.

Сравнительная характеристика динамики ТГ в течение 5 мин после ДФН в группах больных выявила гипертриглицеридемию, но меньшей степени выраженности, чем в группе контроля (рис. 2).

Так, в группе больных АТ+ГБ она была в 3 раза меньше контрольных величин ($p < 0,05$), в группе ИБС - в 1,9 раза ниже ($p < 0,05$), а в группе пациентов с АТ в среднем отличалась на 0,24 ммоль/л.

Гипертриглицеридемический эффект продолжал наблюдаться по истечении 3 часов после ДФН в группах больных АТ и АТ+ГБ ($p < 0,05$),

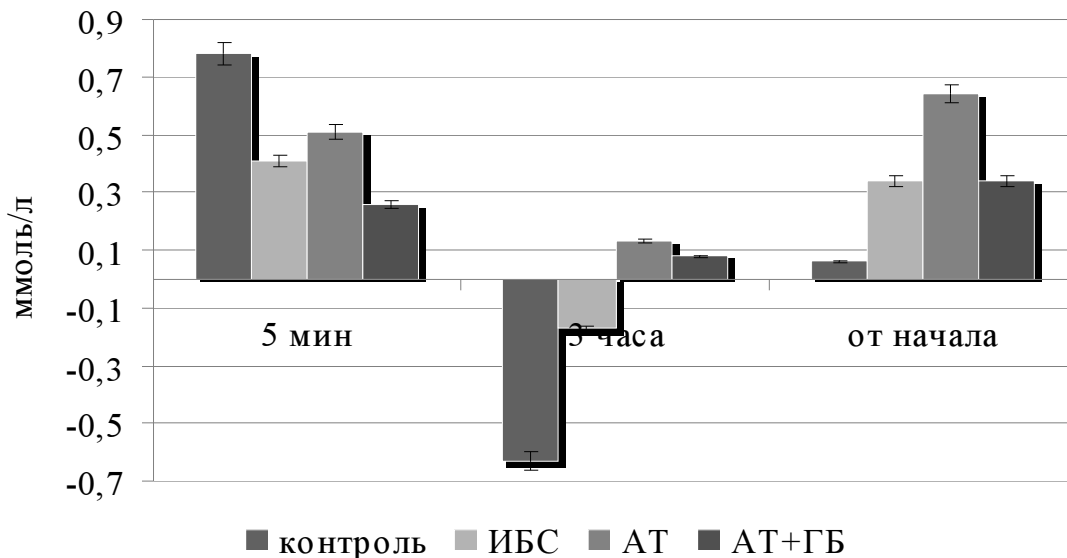


Рис. 2. Динамика изменения ТГ у пациентов исследуемых групп в зависимости от времени после физической нагрузки

так следует отметить, что более выраженные нарушения отмечались у пациентов с АТ. При этом в группе здоровых добровольцев и ИБС ответ липидтранспортной системы на ДФН в данный отрезок времени был противоположным - происходило снижение концентрации ТГ ($p < 0,05$). Однако в группе больных ИБС степень падения ТГ была в 3,7 раза меньше по сравнению с контрольными данными ($p < 0,05$).

Сравнивая степень изменения концентрации ТГ от момента начала исследования, следует отметить, что всем группам было присуще повышение титра ТГ, но с разной силой выраженности. Так, максимальные изменения наблюдались у больных АТ ($p < 0,05$), а равнозначные, но менее выраженные, - у пациентов с ИБС и АТ+ГБ относительно показателей до нагрузки ($p < 0,05$). В контрольной группе отмечалось достоверное увеличение уровня ТГ по сравнению с исходными данными.

При анализе динамики ХС ЛПОНП после ДФН нами отмечены разнонаправленные изменения во всех группах относительно контрольных данных. Так, сразу уровень ХС ЛПОНП имел лишь тенденцию к повышению в группе АТ, где прирост составил в среднем 0,04 ммоль/л в отличие от контроля, где после ДФН отмечалось достоверное снижение концентрации ($p < 0,05$). В группе больных АТ+ГБ степень увеличения ХС ЛПОНП была меньше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения (в среднем 0,16 ммоль/л против 0,41 ммоль/л, соответственно).

По истечении 3 часов после ДФН нами констатировалось увеличение концентрации ХС ЛПОНП во всех группах без исключения.

Степень прироста имела равнозначные показатели между собой в группах АТ, АТ+ГБ и контрольной (+0,21 и +0,23 против +0,20 ммоль/л) ($p < 0,05$), в то время как в группе ИБС увеличение было в 2 раза ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) и составило в среднем +0,11 ммоль/л.

В ответ на физическую нагрузку со стороны ХС ЛПНП по результатам сравнительного анализа у обследованных групп нами констатировались однонаправленные изменения в разные периоды после нагрузки (рис. 3). Так, в первые пять минут после нагрузки происходило увеличение концентрации ХС ЛПНП, причем следует отметить, что максимальные величины были в контрольной группе. Степень прироста носила равнозначный характер у больных АТ и ИБС, который был в среднем в 3 раза ниже величин в контрольной группе ($p < 0,05$). Показатели увеличения ХС ЛПНП в группе АТ+ГБ были в 2 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с остальными группами больных, но ниже данных контрольной группы.

По истечении 3 часов изменения носили противоположный характер, во всех группах отмечалось стойкое понижение концентрации ХС ЛПНП. И несмотря на то, что степень увеличения была более выражена в группе ИБС, чем в контрольной группе, в группе сравнения показатели ХС ЛПНП оставались выше исходных величин, в то время как в контрольной группе они достигали донагрузочного уровня. Незначительное падение концентрации наблюдалось у больных АТ+ГБ и более выраженное в группе больных АТ. Однако показатели уровня ХС

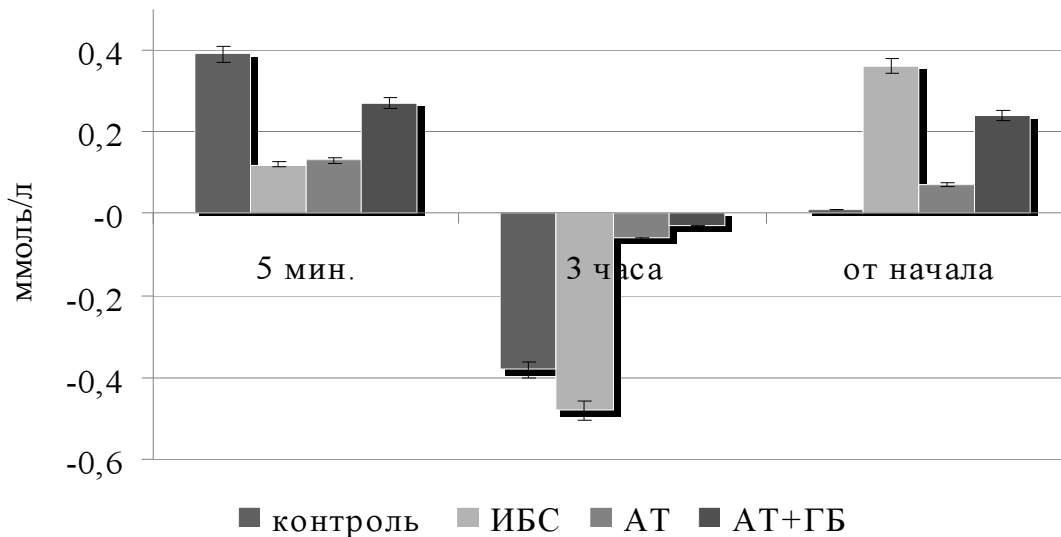


Рис. 3. Динамика изменения ХС ЛПНП у пациентов исследуемых групп в зависимости от времени после физической нагрузки

ЛПНП в данных группах оставались выше исходных величин до нагрузки.

При исследовании динамики ХС ЛПВП в зависимости от времени после ДФН нами было отмечено, что первоначальная реакция на физическую нагрузку проявлялась увеличением количества ХС ЛПВП во всех группах, за исключением больных АТ+ГБ (рис. 4). Однако по

сравнению с контрольной группой степень выраженности изменений была совсем незначительной, так у больных ИБС уровень увеличения концентрации был ниже в 7 раз ($p < 0,05$), а у пациентов с АТ - в 9,1 раз ($p < 0,05$).

По истечении 3 часов динамика изменений ХС ЛПВП носила однонаправленный характер во всех группах исследований без исключений.

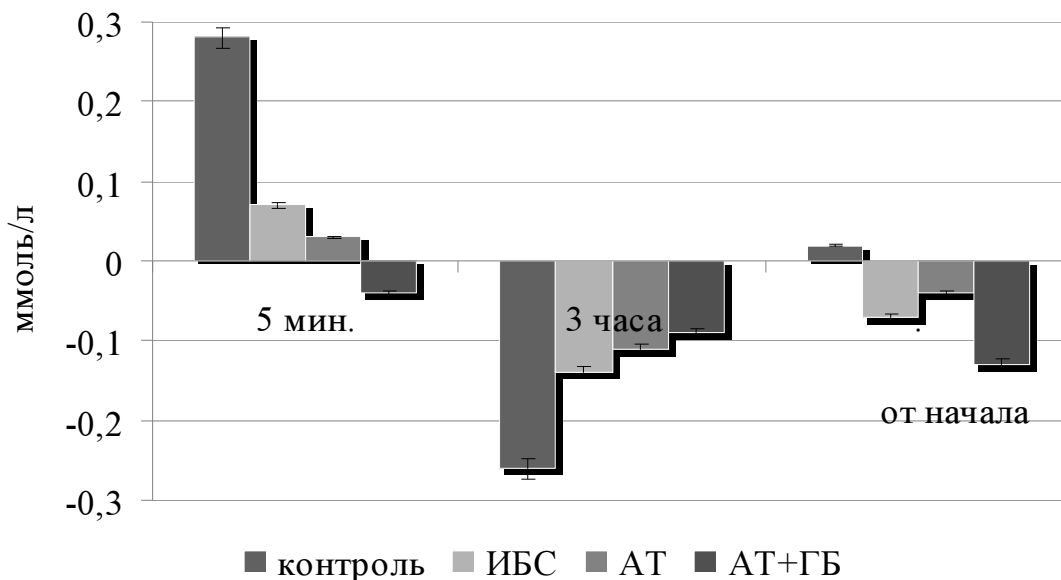


Рис. 4. Динамика изменения ХС ЛПВП у пациентов исследуемых групп в зависимости от времени после физической нагрузки

Наблюдалось падение уровня липопротеидов данного класса с максимально выраженным характером в контрольной группе. Степень уменьшения уровня ХС ЛПВП между группами больных была примерно равнозначной, но вместе с тем, более выраженные изменения наблюдались в группе ИБС. Однако, не смотря на одно-

направленность изменений в динамике, во всех группах исследования по отношению к исходным данным до нагрузки уровень ХС ЛПВП оставался ниже, наблюдался дефицит этих липопротеидов, в то время как в контрольной группе концентрация ХС ЛПВП возвращалась к начальным данным.

Состояние активности фермента ЛПЛ в разных группах и в разные периоды после проведения физической нагрузки характеризовалось падением активности фермента в первые пять минут после проведения теста во всех группах исследования (рис. 5). Следует заметить, что в

группе больных АТ степень падения активности ЛПЛ была минимальной (на 16,33 %), а максимальные изменения наблюдались в группе ИБС по сравнению с контрольными данными.

В дальнейшем активность фермента возрастала у всех исследуемых лиц, и через 3 часа

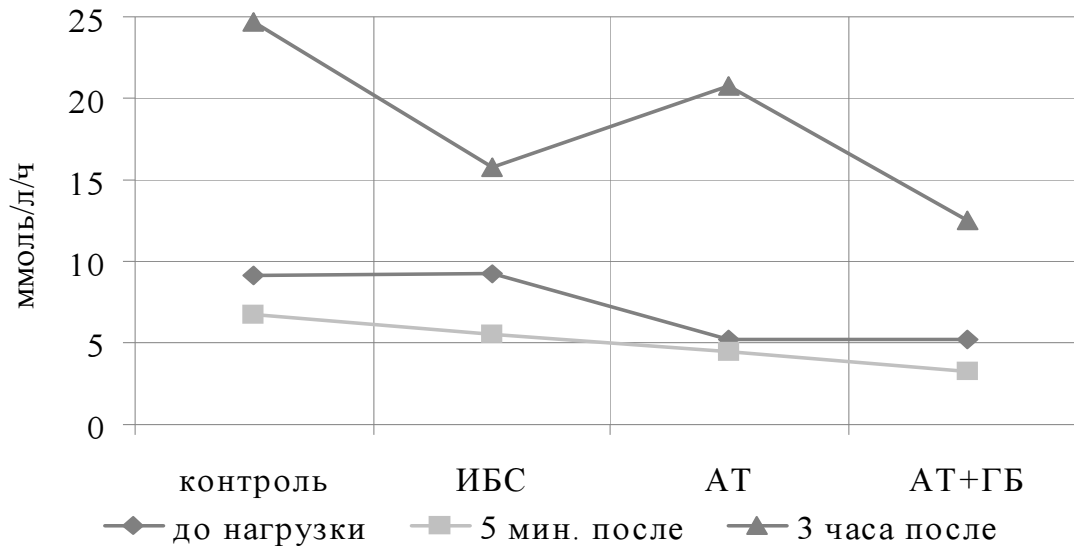


Рис. 5. Динамика активности ЛПЛ в исследуемых группах в зависимости от времени физической нагрузки

после нагрузки максимально высокий уровень наблюдался в контрольной группе, в остальных группах активность распределилась в порядке убывания АТ → ИБС → АТ+ГБ.

Проведенный нами анализ динамики липидного спектра в ответ на однократную ДФН показал повышение уровней ТГ, ХС ЛПОНП и ХС ЛПНП на фоне снижения ХС ЛПВП. Динамика изменения активности ЛПЛ отражала уровень гипертриглицеридемии и дислипидемии в целом. Следует заметить, что наиболее выраженными изменениями были при сочетании АТ+ГБ, однако обращала на себя внимание атерогенная динамика изменения липидтранспортной системы в группе ИБС, где не имелось признаков атеросклероза.

Выводы

Таким образом, наши исследования показали, что у больных обследованных групп дозированная физическая нагрузка вызывает развитие эндогенной (постнагрузочной) гиперлипидемии и дислипидемии за счет функциональной несостоятельности системы обратного транспорта холестерина при сниженной активности липопротеинлипазы. Это дает основания предположить, что физическая нагрузка и сопровождающий ее стресс у больных обследованных групп нарушают не только процессы катаболизма и

утилизации атерогенных липопротеинов, но и вызывают их повышенный синтез в постнагрузочный период. Нарушение процессов липолиза, замедление катаболизма и элиминации атерогенных липопротеидов потенцирует их накопление в кровотоке, и может стимулировать атерогенез.

Перспективы дальнейших исследований

Провести исследования состояния липидтранспортной системы при других функциональных нагрузках и оценить корреляционные связи между изменениями липидного профиля, жирных кислот и уровнем гепарина в крови. Это позволит в перспективе получить, возможно, новые данные о патогенезе атеросклероза.

Литература. 1.Алекперов Э. З. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе / Э. З. Алекперов, Р. Н. Наджафов // Кардиология. - 2010. - № 6. - С. 88-91. 2.Волкова Н. И. Артериальная гипертензия и метаболические нарушения / Н. И. Волкова, И. С. Джериева // Клиническая медицина. - 2010. - № 2. - С. 4-8. 3.Калинкин М. Н. Атеросклероз: патофизиология, лечение, первичная профилактика / М. Н. Калинкин, В. С. Волков, В. В. Заварин. - Тверь: РИЦ ТГМА, 2009. - 215 с. 4.Нестеров Ю. В. Атеросклероз: диагностика, лечение, профилактика: [рук-во для врачей первичного звена здравоохранения] / Ю. В. Нестеров. - М.: Феникс, Торговый дом, 2007. - 254 с. 5.Системный характер нарушений метаболизма, активности воспаления, оксидантного стресса та атерогенності плазми у хворих на ішемічну хворобу серця / Т. В. Талаєва, В. В. Братусь, В. В. Амброскіна [та ін.] // Укр. кардіол. ж. - 2007.

- № 2. - С. 8-19. 6. Факторы и механизмы развития коронарного атеросклероза / Ю. И. Рагино, А. М. Чернявский, А. М. Волков [и др.] - Новосибирск: Наука, 2011. - 168 с. 7. Физические нагрузки и атеросклероз: динамические физические нагрузки высокой интенсивности как фактор, индуцирующий экзотенную дислипидемию [Электронный ресурс] / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов, Н. В. Перова [и др.] // Кардиология. - 2013. - № 3. - С. 43-49. - Режим доступа к журн.: <http://cyberleninka.ru> 8. Wang H. New insights into the mechanism of low high-density lipoprotein cholesterol in obesity / H. Wang, D.-Q. Peng // Lipids in Health and Disease. - 2011. - Vol. 10. - P. 176-182. 9. Xu Y. Alterations of HDL subclasses in hyperlipidemia / Y. Xu, M. Fu // Clin. Chim. Acta. - 2013. - Vol. 342. - P. 95-102. 10. Zderic T. W. Physical inactivity amplifies the sensitivity of skeletal muscle to the lipid-induced downregulation of lipoprotein lipase activity / T. W. Zderic, M. T. Hamilton // J. Appl. Physiol. - 2010. - Vol. 104, № 1. - P. 249-257.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ЛІПІДТРАНСПОРТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АТЕРОСКЛЕРОЗ ПРИ ФІЗИЧНОМУ НАВАНТАЖЕННІ

С. Г. Котюжинська, А. І. Гоженко, О. О. Свірський

Резюме. Вивчення стану ліпідтранспортної системи та її функціональної активності в осіб, хворих на атеросклероз проводили в умовах одноразового дозованого фізичного навантаження. Виявлено виражене зниження толерантності ліпідтранспортної системи до дозованого фізичного навантаження, що проявлялося у порушенні як прямого, так і зворотного транспорту холестеролу й обміну ліпопротеїнів у цілому на тлі неадекватної активності ліпопротеїніпази, за рахунок зниження ефективності ліполізу у хворих на атеросклероз. У хворих на ІХС без клінічних ознак атеросклерозу спостерігали дисбаланс ліпопротеїнів зі зменшенням вмісту ХС ЛПВЩ і збільшенням рівня ХС ЛПНЩ при зниженій активності ліпопротеїніпази у відповідь на фізичне навантаження, що можна розцінювати як ранні ознаки формування атеросклеротичного процесу в цієї категорії осіб.

Ключові слова: ліпопротеїни, ліпопротеїніпаза, фізичне навантаження, атеросклероз.

PATHOGENETIC FEATURES STATUS OF LIPID TRANSPORT SYSTEM OF PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS WITH DOSED PHYSICAL LOAD

S. Kotjuzhinskaya, A. Gozhenko, A. Svirskiy*

Abstract. The study of the state of lipid transport system and its functional activity in 59 patients with atherosclerosis was carried out under a single dosage of exercise. A marked reduction of lipid-transport system tolerance to exercise stress, manifesting itself in violation of both the direct and the reverse transport of cholesterol and lipoprotein metabolism in general, against the background of inadequate LPL activity, by reducing the efficiency of lipolysis in patients with atherosclerosis was revealed. CHD patients without clinical signs of atherosclerosis imbalance lipoproteins with decreasing HDL cholesterol and an increase in LDL-C at reduced LPL activity in response to exercise can be seen as early signs of the formation of the atherosclerotic process in these patients.

Our studies have shown that patients surveyed groups dosed physical load causes the development of endogenous (post-exercise) hyperlipidemia and dyslipidemia due to functional failure of the system of reverse cholesterol transport with decreased activity of lipoprotein lipase. This suggests that physical activity and its accompanying stress in patients examined groups violate not only the processes of catabolism and utilization of atherogenic lipoproteins, but also the cause of their increased synthesis in the Post-exercise period. Disturbance of lipolysis, slowing the catabolism and elimination of atherogenic lipoproteins potentiate their accumulation in the bloodstream, and may stimulate atherogenesis.

Key words: lipoproteins, lipoprotein lipase, exercise, atherosclerosis.

Odessa National Medical University

GP "Ukrainian scientific research Institute of transport medicine", Odessa

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P. 53-58.

Надійшла до редакції 08.10.2014

Рецензент – проф. О.С. Хухліна

© С.Г. Котюжинская, А.И. Гоженко, А.А. Сvirский, 2014

УДК 618.19-006.6:[616.153.96:575.224.4

Т.В. Крук¹,О.П. Пересунько,¹Р.А. Волков²

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці¹,
Чернівецький національний університет
ім. Федьковича²

МУТАЦІЇ БІЛКА p53 В КРОВІ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЇХ НАЙБЛИЖЧИХ РОДИЧОК

Ключові слова: білок p53, рак
молочної залози, родичі, ризик
захворювання.

Резюме. У роботі проведено аналіз розподілу алельних варіантів та гепатинів гену-супресора p53 у крові хворих на рак молочної залози та їх родичок I ступеня спорідненості, який показав наявність мутантних варіантів цього гену у 5 (5%) хворих, 4 (8%) родичів та 4 (8%) пацієнток контрольної групи, що показує актуальність цього дослідження для оцінки ризику виникнення раку та прогнозу захворювання.

Вступ

Значну цінність для діагностики раку молочної залози (РМЗ) дає вивчення механізмів виникнення прогресії цієї патології. Сучасні уявлення щодо механізмів розвитку злоякісних пухлин взагалі ґрунтуються на досягненнях у галузі молекулярної біології та генетики, згідно з якими злоякісна трансформація розглядається як складний та багатоетапний процес накопичення в клітинах мутацій і змін у функціонуванні геному [1, 9, 11].

Відкриття генів-супресорів BRCA1 та BRCA2 та їх причетність до виникнення РМЗ - став одним із визначних етапів у вивченні раку цієї локалізації [3,4,12]. Також останні десятиріччя увагу вчених-генетиків привертає вивчення ще одного гену-супресора - білка p53, одного із основних регуляторів клітинного циклу [2, 7, 19]. Мутації гену p53 виявляються в клітинах білка 50% ракових пухлин [10,13,14]. Цей білок ще часто називають "сторожем геному" [15, 17,18,20]. При відсутності пошкодження генетичного апарату білок p53 знаходиться в неактивному стані, а при появі пошкодження ДНК - активується. Таким чином, p53 фактор, який запускає транскрипцію групи генів і який активується при накопиченні пошкодження ДНК, результатом якої є зупинка клітинного циклу і регулює ДНК, а при сильному стресовому сигналі - запуск апоптозу [5, 6, 8, 16].

Мета дослідження

Вивчити в крові хворих на рак молочної залози та їх родичів I ступеня спорідненості мутації гену p53.

Матеріали та методи

Генотипування мутацій, в гені p53 проведені в
© Т.В. Крук, О.П. Пересунько, Р.А. Волков, 2014

крові 101 хворої на РМЗ, 50 родичів I ступеня спорідненості, 50 пацієнтів - практично здорові (контрольна група).

Загальну геномну ДНК виділяли з крові згідно стандартного протоколу з використанням протеїнази К та додецилсульфату натрію як детергента [6].

Для генотипування проводили ампліфікацію відповідного фрагменту ДНК методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням розроблених нами пар праймерів RV1001+RV1002, RV1003 + RV1004 для гену BRCA1, RV1103+ RV1104 для гену GST T1, RV1301+RV1302 для гену GST P1, RV1303+ RV1304 для гену p53. Кількість ДНК для проведення ПЛР становила 50 нг на реакцію. Ампліфікацію ДНК проводили в середовищі такого складу: 1 x буфер для ПЛР (PCR-buffer, Qiagen, США), MgCl₂ - 2 мМ, суміш dNTP - 0.4 мМ кожного, праймери - 1 мМ кожного, ДНК-полімераза (HotStartTaq, Qiagen) - 3 од. активності на реакцію. Загальний об'єм реакційної суміші складав 50 мкл. ПЛР проводили з використанням ампліфікатора PTC-100 (MJ Research Inc, США) за такою програмою: (1) початкова активація ДНК-полімерази - 95°C, 2 хв.; (2) денатурація ДНК - 94°C, 45 с; (3) гібридизація праймерів - 54°C для праймерів RV1001+RV1002 та RV1003 + RV1004; 58 °C для всіх інших праймерів, 40 с; (4) синтез ДНК - 72°C, 1 хв.; (5) закінчення ампліфікації - 72°C, 8 хв.; (6) припинення реакції - 4°C. Загальна кількість циклів ампліфікації - 35. Аналіз результатів ПЛР проводили методом електрофорезу у 2% агарозному гелі (Маниатис и др., 1984). Для візуалізації ДНК гель забарвлювали етидієм бромідом та фотографували в ультрафіолетовому світлі на установці GelDoc 2000 (BioRad, США).

Для визначення довжини отриманих фрагментів їх електрофоретичну рухливість порівнювали з рухливістю ДНК-маркера Gene Ruler DNA Leader Mix (Fermentas, Литва).

Для виявлення поліморфізму в гені p53 отримані продукти ПЛР обробляли рестриктазами. Для гену p53 - рестриктазу Bsh 1236I. Реакцію проводили згідно з рекомендаціями виробника ферментів (Fermentas, Литва). Отримані рестриктні фрагменти аналізували методом електрофорезу в 10% поліакриламідному гелі у випадку коротких фрагментів або 2% агарозному гелі в інших випадках (Маниатис и др., 1984). Очікувані довжини фрагментів ДНК та розташування сайтів пізнання застосованих рестриктаз проводили за допомогою пакету програм комп'ютерної обробки даних DNASTAR із

використанням послідовності відповідних генів, яка наявна в базі даних Genbank.

Обговорення результатів дослідження

Результати дослідження алейних варіантів гену p53 приведені в таблиці 1. Патологічний мутантний гомозиготний ген "PP" був зафіксований у 5 хворих на рак молочної залози (5%), в чотирьох родичів (8%) та в чотирьох пацієнток контрольної групи (8%).

При порівнянні отриманих даних із частотами розподілу "мінорних" аелей контрольної групи встановлено переважання носіїв гомозигот норми (68%; табл. 1), у той же час відмічається значне зменшення частоти виявлення носіїв мутантної гомозиготи (4,8%; табл. 2).

Для хворих на РМЗ, також найбільш частою

Таблиця 1

Результати досліджень гену p53 у хворих на рак молочної залози, родичів та контрольної групи

Ген p53			
Хворі на рак молочної залози (n=101)	«RR» 66	Гомозигота норма	65,3%
	«PP» 5	Гомозигота мутант	5%
	«RP» 30	Гетерозигота	29,7%
Родичі (n=50)	«RR» 35	Гомозигота норма	70%
	«PP» 4	Гомозигота мутант	8%
	«RP» 11	Гетерозигота	22%
Контрольна група (n=50)	«RR» 34	Гомозигота норма	68%
	«PP» 4	Гомозигота мутант	8%
	«RP» 12	Гетерозигота	24%
Контрольна група+родичі (n=100)	«RR» 69	Гомозигота норма	69%
	«PP» 8	Гомозигота мутант	8%
	«RP» 23	Гетерозигота	23%

Таблиця 2

Розподіл алейних варіантів гену p53

Гаплотипи	Хворі на РМЗ n=101 (%)	Контрольна група, n=50 (%)	Всього n=151 (%)
RR (гомозиготна, норма)	66 (65,3%)	34 (68%)	101 (67,5%)
PP (гомозиготна, мутант)	5 (5%)	4 (8%)	9 (5%)
RP (гетерозигота)	30 (29,7%)	12 (24%)	42 (32,7%)

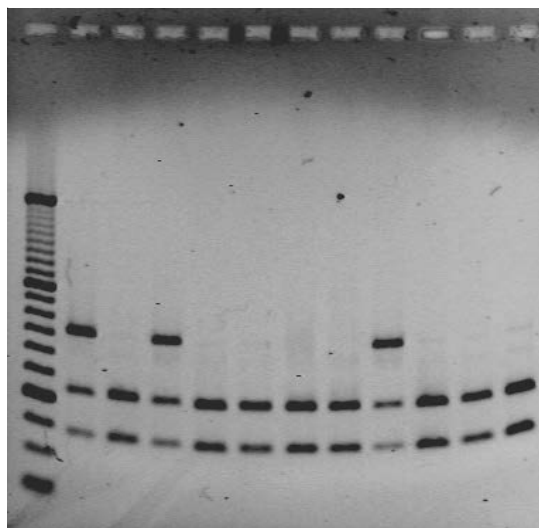
комбінацією генотипів було поєднання гетерозигот та гомозигот норми (95%). Мутантна РР гомозигота була виявлена в 5% випадків (табл. 1).

При аналізі комбінації генотипів у контрольній групі звертає на себе увагу домінування гомозигот за "RR" поліморфізмом гену p53 (68%; табл. 2).

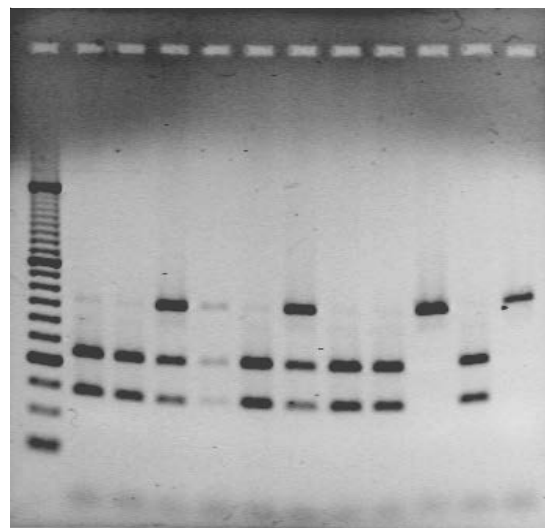
Патологічний "мутантний" РР - варіант був зафіксований в чотирьох випадках (8%). При

порівнянні серед груп спостереження встановлено, що носіями патологічного РР алейю поліморфного варіанта гену p53 найчастіше були хворі на рак молочної залози.

Аналіз варіацій генотипів p53 у групі хворих на рак молочної залози, показав, що найбільш розповсюдженим варіантом був гомозиготний за поліморфізмом гену p53 (табл. 3). Гетерозиготи склали 52%. Інші комбінації генотипів зустрічалися значно рідше: комбінація мутантних РР -



70 81 85 88 98 100 101 102 103 104 105



106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116

Рис. 1. Генотипування мутацій у гені p53. Результати електрофоретичного розділення рестриктних фрагментів ДНК.

гомозигот була виявлена в 5 випадках у хворих на рак молочної залози, чотирьох випадках у родичів та чотирьох контрольної групи.

Висновки

Генотипування мутації гена p53 показано наявність мутантних гомозиготних варіантів у 5 (5%) хворих на рак молочної залози, 4 (8%) родичів I ступеня спорідненості та у 4 (8%) пацієнток контрольної групи.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення мутацій білка p53 переконливі для молекулярно-генетичного моніторингу групи ризику захворювання на рак молочної залози.

Література. 1.Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы / Е.Н. Имянитов // *Практ онкол.* - 2010. - № 11(4). С. - 258-266. 2.Рак в Україні 2009 - 2010. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. Бюл нац канцер-реєстру в Україні. - 2011. - № 12. - С. 50-51. 3.Расси Х. Изучение частоты мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у лиц с раком молочной железы из Ирана // Х. Расси / *Мат. науково-практичної конф. з міжнародною участю "Актуальні питання медичної генетики"*. - Київ, 2007. - С. 107-108. 4.Шендрикова Т.А. Профилактическая аднексэктомия у носителей мутации в генах BRCA1 и BRCA2 (обзор литературы) / Т.А. Шендрикова, К.П. Лактионов, А.И. Василенко // *Опухоли женской репродуктивной системы.* - 2014. - №1. - С.69-73. 5. A Mutant-p53/Smad complex opposes p63 to empower TGFbeta-induced metastasis // M. Adorno, M. Cordenonsi, M. Montagner [et al.] // *Cell.* - 2009. - Vol.137. - P.87-98. 6. A p53-mediated DNA damage response limits reprogramming to ensure iPSC cell genomic integrity / R.M. Marion, K. Strati, H. Li [et al.] // *Nature.* - 2009. - Vol.460. - P.1149-1153. 7. Benjamin C.L. P53 protein and pathogenesis of melanoma and nonmelanoma skin cancer / C.L. Benjamin, V.O. Melnikova, H.N. Ananthaswamy // *Adv Exp Med Biol.* - 2008. - Vol.624. - P.265-282. 8. Brosh R. When mutants gain new powers: news from the mutant p53 field / R. Brosh, V. Rotter // *Nat Rev Cancer.* - 2009. - Vol.9. - P.701-713. 9. Changes of serum p53 antibodies and clinical significance of radiotherapy for esophageal squamous cell carcinoma / H.Y. Cai, X.H. Wang, Y. Tian [et al.] // *World J Gastroenterol.* - 2008. - Vol.14. - P.4082-4096. 10. Clinical significance of p53 alterations in surgically treated

prostate cancers / T. Schlomm, L. Iwers, P. Kirstein [et al.] // *Mod Pathol.* - 2008. - Vol.21. - P.1371-1388. 11. Gain of function of a p53 hot spot mutation in a mouse model of Li-Fraumeni syndrome / G.A. Lang, T. Iwakuma, Y.A. Suh [et al.] // *Cell.* - 2004. - Vol. 119. - P.861-872. 12. Impact of mutant p53 functional properties on TP53 mutation patterns and tumor phenotype: lessons from recent developments in the IARC TP53 database / A. Petitjean, E. Mathe, S. Kato [et al.] // *Hum Mutat.* - 2007. - Vol.28. - P.622-629. 13. Inactivation of the p53 tumor suppressor gene and activation of the Ras oncogene: cooperative events in tumorigenesis / H. Solomon, R. Brosh, Y. Buganim, V. Rotter // *Discov Med.* - 2010. - Vol.9. - P.448-454. 14. Levine A.J. The first 30 years of p53: growing ever more complex / A.J. Levine, M. Oren // *Nat Rev Cancer.* - 2009. - Vol.9. - P.749-758. 15. Muller P.A. p53 and its mutants in tumor cell migration and invasion / P.A. Muller, K.H. Vousden, J.C. Norman // *J Cell Biol.* - 2011. - Vol.192. - P.209-218. 16. Mutant p53 drives invasion by promoting integrin recycling / P.A. Muller, P.T. Caswell, B. Doyle [et al.] // *Cell.* - 2009. - Vol.139. - P.1327-1341. 17. Mutant p53 facilitates somatic cell reprogramming and augments the malignant potential of reprogrammed cells / R. Sarig, N. Rivlin, R. Brosh [et al.] // *J Exp Med.* - 2010. - Vol.207. - P.2127-2140. 18. Mutant p53 gain of function in two mouse models of Li-Fraumeni syndrome / K.P. Olive, D.A. Tuveson, Z.C. Ruhe [et al.] // *Cell.* - 2004. - Vol.119. - P.847-860. 19. Mutant p53 (R175H) upregulates Twist1 expression and promotes epithelial-mesenchymal transition in immortalized prostate cells / I. Kogan-Sakin, Y. Tabach, Y. Buganim [et al.] // *Cell Death Differ.* - 2011. - Vol. 18. - P.271-281. 20. Mutant p53(R270H) gain of function phenotype in a mouse model for oncogene-induced mammary carcinogenesis / C. Heinlein, F. Krepulat, J. Lohler [et al.] // *Int J Cancer.* - 2008. - Vol.122. - P.1701-1719.

МУТАЦИИ БЕЛКА P53 В КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ БЛИЖАЙШИХ РОДСТВЕННИЦ

Т.В. Крук, А.П. Пересунько, Р.А. Волков

Резюме. В работе проведен анализ распределения аллельных вариантов и гепатитов гена-супрессора p53 в крови больных раком молочной железы и их родственниц I степени родства, который показал наличие мутантных вариантов этого гена у 5 (5%) больных, 4 (8%) родственников и 4 (8%) пациенток контрольной группы, показывает актуальность этого исследования для оценки риска возникновения рака и прогноза заболевания.

Ключевые слова: белок p53, рак молочной железы,

родственники, риск заболевания.

MUTATIONS OF P53 PROTEIN IN THE BLOOD OF THE PATIENTS WITH BREAST CANCER AND THEIR IMMEDIATE RELATIVES

T.V. Kruk, A.P. Peresun'ko, R.A. Volkov

Abstract. The analysis of the distribution of allelic variants and hepatitis suppressor gene p53 in the blood of breast cancer patients and their kinswomen of the 1st degree of consanguinity, which showed the presence of mutant variants of this gene in 5

(5%) patients, 4 (8%) relatives and 4 (8%) patients in the control group, showing the relevance of this study to assess the cancer risk and prognosis has been carried out.

Key words: p53, breast cancer, relatives, the risk of disease.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Yu. Fedkovic National University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2014.- Vol.13, №4 (50).-P.59-62.

Надійшла до редакції 01.11.2014

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© T.V. Kruk, O.P. Peresun'ko, R.A. Volkov, 2014

УДК 616-005.4:615.244

*И.Б. Лабенская*¹,*Т.И. Михайлова*²,*Д.В. Лабенский*³

Запорожский национальный университет¹,
 ГП "Ивченко -Прогресс", СП
 "Славутич"²,
 КУ "Запорожская станция экстренной
 (скорой) медицинской помощи" ЗОСЗ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТИГОМОТОКСИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ИБС НА ФОНЕ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Ключевые слова: антигомотоксическая терапия, Гепар композитум, биохимический скрининг, ишемическая болезнь сердца, неалкогольный стеатогепатит.

Резюме: Целью работы была оценка влияния антигомотоксической терапии (АГТТ) препаратом Гепар композитум при проведении стандартного лечения у пациентов с ИБС в сочетании с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Проведен клинико-биохимический скрининг липидного профиля и функционального состояния печени в динамике у 50 пациентов с ИБС и НАСГ. Первая группа (25 человек) принимала стандартную терапию. Вторая группа наряду со стандартной терапией получала Гепар композитум по правилам фармакопунктуры. Использование Гепар композитум привело к достоверному снижению активности маркеров цитолиза АЛТ (на 59,8%) и АСТ (на 42,1%), уровня щелочной фосфатазы (на 29,7%), нормализации общего билирубина ($20,28 \pm 2,09$ мкмоль/л). Уменьшение выраженности цитолитического и холестатического синдромов способствовало значительному улучшению клинического состояния пациентов на фоне приема гиполлипидемической терапии.

Введение

ИБС в настоящее время является основной причиной смертности от заболеваний (71,1 %) и занимает ведущее место в структуре заболеваемости, инвалидности и смертности во всех регионах Украины [2, 5]. Проведенные в течение последних лет многочисленные клинические, экспериментальные и эпидемиологические исследования, свидетельствуют о взаимосвязи нарушений липидного спектра крови и атеросклеротического поражения коронарных артерий что приводит к нарушениям кровоснабжения миокарда [5, 8]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology), Ассоциации кардиологов Украины по ведению больных с ИБС подчеркивается необходимость липидснижающей терапии в стандартных дозах для достижения целевых уровней общего холестерина (ОХС) <4,5 ммоль/л, триглицеридов (ТГ) <2,0, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) <2,5, повышение липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) >1,0 у мужчин и >1,2 у женщин [4, 8, 11]. Прием статинов приводит к значительному уменьшению частоты развития осложнений при ИБС, способствует обратному развитию

атеросклероза венечных сосудов и его клинических проявлений, снижению коронарной смертности (Исаков 2008, Манякин 2012, Deedwania 2006). Традиционно статины считают безопасными препаратами [8,9,10]. Тем не менее, хотя клинически значимое повреждение печени наблюдается достаточно редко, умеренное повышение активности печеночных ферментов может встречаться у 1-3% пациентов. А учитывая распространенность хронической патологии печени, значительное число пациентов не достигают целевых уровней ХС ЛПНП вследствие негативного влияния статинов на гепатоциты [3, 9, 10].

Принципы современной медицины базируются на комплексном подходе к лечению человека и возможности использования потенциала организма. Особое внимание сконцентрировано на разработке вариантов безопасного использования статинов для лечения и профилактики ИБС на фоне существующего неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Новые возможности открылись с использованием антигомотоксической терапии (АГТТ), преимущество которой связано со стимуляцией и поддержкой собственных реакций и сопротивляемости организма, отсутствием побочных эффектов при длительном

применении, многосторонним воздействием не только на пораженный орган, но и на организм в целом [1, 7]. Комплексное воздействие АГТТ одновременно на разные звенья патогенеза заболевания особенно актуально в гепатологии (Бабак О. Я. 2010, Харченко Н.В. 2003), поскольку метаболизм применяемых лекарственных средств при остром и хроническом воспалении в гепатобилиарной системе значительно нарушен, а побочные эффекты препаратов в ряде случаев превышают лечебный эффект. Нарушение обмена липидов проявляется на нескольких фазах гомеостатического цикла - экскреции, воспаления, депонирования. Поэтому для воздействия на организм выбран многокомпонентный препарат Гепар композитум, который восстанавливает детоксикационную функцию печени, оказывает четко выраженный гепатопротекторный, мембраностабилизирующий, умеренный желчегонный, метаболический, антиоксидантный эффект [1, 11].

Цель работы

Оценить влияние АГТТ препаратом Гепар композитум при проведении стандартной терапии у пациентов с ИБС в сочетании с НАСГ.

Материал и методы

В ходе работы обследованы 50 пациентов с ИБС и НАСГ. Возраст пациентов $53,1 \pm 3,9$ года, среди них 18 женщин (36%) и 32 мужчин (64%), индекс массы тела $27,3 \pm 4,6$ кг/м². Длительность клинически выраженной ИБС - $8,1 \pm 3,1$ года, стенокардия II-III функционального класса (ФК) выявлена у 73,1% больных, IV ФК - у 27,9%. У 58% отмечали гипертоническую болезнь II стадии, по поводу чего проводилась антигипертензивная терапия. Верификация диагноза НАСГ основывалась на сборе анамнеза, данных физического осмотра, результатах лабораторных исследований, исключении вирусного гепатита В, С. Пациенты находились на лечении в санатории-профилактории "Славутич" ГП "Ивченко-Прогресс", а затем на амбулаторном контроле у терапевта. Больных распределили на две группы. Первая группа (25 человек) принимала стандартную антиангинальную, антитромбоцитарную, гиполипидемическую (аторвастатин в дозе 20 мг в сутки) терапию. Вторую группу составили 25 пациентов, сопоставимых по возрасту, полу, характеру клинического течения заболевания, получающих стандартную терапию и Гепар композитум "Биологише Хаймиттель Хеель ГмбХ" (Германия). Препарат вводили по правилам фармакопунктуры, внутривенно по 0,1 см³ в точки Gi10, Gi14, E25, E18, E19, E20, J12, J11, J13,

RP15, RP16, RP14, F13, F14, VB24, VB25. с периодичностью 1 раз в 3 дня - 1 раз в 5 дней, 10 процедур на курс [7]. В качестве критериев эффективности лечения были приняты динамика клинических проявлений и результаты биохимических исследований сыворотки крови пациентов. Для характеристики липидного профиля определяли уровень ОХС, ТГ, ЛПВП. Уровень ЛПНП и коэффициент атерогенности находили расчетным методом [4]. Для оценки функционального состояния печени определяли АСТ, АЛТ, ЩФ, общий и прямой билирубин, тимоловую пробу. Все исследования выполнены на полуавтоматическом биохимическом анализаторе BTS -330 "BioSystems" (Испания) общепринятыми и унифицированными методами с использованием стандартных наборов реактивов фирмы "BioSystems" (Испания) [4]. Биохимический скрининг проводили в динамике (в начале лечения, а так же через 3 мес.) и оценивали в комплексе с клиническими данными. Полученные результаты обработаны статистически с применением разностного метода, критерия Стьюдента и учетом принципов использования методов статистики в анализе эффективности лекарственных препаратов [6].

Обсуждение результатов исследований

В результате лечения пациентов с ИБС и НАСГ препаратами стандартной терапии и АГТТ препаратом Гепар композитум отмечалась позитивная динамика. В обеих группах больных наблюдали достоверное снижение ОХС на 18-22,4%, ТГ на 41-43%, ЛПНП на 20-22,8%, коэффициента атерогенности на 20% в первой группе и на 27% во второй, хотя все показатели липидного профиля оставались выше целевых уровней. Клиническая и биохимическая ремиссия хронической патологии печени отмечалась у пациентов второй группы. Значительно уменьшились проявления астеновегетативного (на 76%) и диспепсического (на 28%) синдрома, что свидетельствует о снижении метаболической интоксикации за счет воздействия компонентов АГТТ, которые способны удалять фрагменты поврежденных клеток, образовавшиеся вследствие некроза [1]. Умеренный болевой синдром сохранялся у 3 (12%) больных из 10 имевших указанные симптомы до лечения, ощущение дискомфорта в правом подреберье - у 4 (16%) из 18. При пальпации размеры печени уменьшились в среднем на 1-1,5 см у 10 (40%) пациентов и достигли нормальных величин у 6 (24%), что подтверждает гепатопротекторное и детоксикационное действие АГТТ [1, 4]. Положительная

клиническая динамика подтверждалась данными биохимических исследований (табл). Наблюдалось достоверное снижение активности маркеров цитолиза АЛТ (на 59,8%, $P < 0,01$) и АСТ (на 42,1%, $P < 0,05$). Очевидно, введение АГТТ, обладающей антиоксидантными свойствами, препятствует повреждению липидных компонентов мембраны гепатоцитов и нивелирует влияние

статиновой системы цитохрома Р-450. Концентрация общего билирубина снизилась и приблизилась к референтным значениям ($20,28 \pm 2,09$ мкмоль/л, $P < 0,05$). Отмечалась тенденция к снижению активности ЩФ (на 29,7%, $P < 0,05$), что способствовало восстановлению природного механизма холестерина гомеостаза жирных кислот.

У пациентов первой группы показатели функ-

Таблица

Влияние препарата Гепар композитум на биохимические показатели сыворотки крови у пациентов с ИБС в сочетании с НАСГ

Биохимический показатель	До лечения	Группа 1	Группа 2	Различия значений групп 2 и 1
ОХС, ммоль/л	7,49±0,14	6,12±0,19**	5,81±0,13**	$P > 0,05$
ТГ, ммоль/л	3,15±0,12	1,86±0,20*	1,79±0,25*	$P > 0,1$
ЛПВП, ммоль/л	1,15±0,10	1,36±0,07	1,42 ±0,19	$P > 0,1$
ЛПНП, ммоль/л	4,12±0,17	3,02±0,17*	3,42±0,14*	$P > 0,05$
Коэффициент атерогенности	4,90±0,09	3,91±0,23*	3,57±0,31*	$P > 0,1$
АЛТ, ед/л	97,5±5,23	108,1±9,42	39,2±2,26**	$P < 0,01$
АСТ, ед/л	58,6±3,11	59,4±2,60	33,9±2,80*	$P < 0,05$
ЩФ, ед/л	94,3±5,16	92,3±6,60	66,2±4,80*	$P < 0,05$
Общ. билирубин, мкмоль/л	34,42±2,18	31,60±3,76	20,28±2,09*	$P < 0,05$
Пр. билирубин, мкмоль/л	8,11±2,47	8,76±3,09	5,26±1,76	$P > 0,05$
Тимоловая проба, едН-S	7,12±1,24	6,83±2,39	4,21±1,58	$P > 0,05$

Примечание: достоверность различия показателей до и после лечения при $P < 0,05$ - *; $P < 0,01$ - **

ционального состояния печени не изменились.

Таким образом, включение в комплексную терапию пациентов с ИБС и НАСГ препарата Гепар композитум является клинически эффективным, характеризуется отсутствием побочных эффектов, улучшает функциональное состояние печени, способствует устранению симптомов НАСГ и может быть использовано для лечения, как в условиях стационара, так и на амбулаторно.

Выводы

1. Применение Гепар композитум у больных с ишемической болезнью сердца и неалкогольным стеатогепатитом достоверно улучшило функциональное состояние печени за счет снижения выраженности цитолитического и холестатического синдромов.

2. Включение в комплексную терапию препарата Гепар композитум способствовало значительному улучшению клинического состояния больных с ишемической болезнью сердца и неалкогольным стеатогепатитом.

3. Использование антигемотоксической терапии у больных с ишемической болезнью сердца и неалкогольным стеатогепатитом безопасно и эффективно при коррекции нарушений липидного

обмена.

Перспективы дальнейших исследований

Исследование пролонгированного действия препарата Гепар композитум на нормализацию обмена липидов для коррекции дозы статинов.

Литература. 1. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Роль и место антигемотоксической терапии в лечении болезней печени. - К.: Книга-плюс.-2008. - 201 с. 2. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні // Укр.кардіол. журнал.- 2014.-№3.-С.45-52. 3. Драпкина О. М., Костюкевич М. В. Метаболический синдром: проблема гепатотоксичности при лечении статинами // Атеросклероз и дислипидемии. - 2011.-№3 (10).- С.45-51. 4. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований.-М.:МЕДпресс-информ.-2013. - 736 с. 5. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Регіональні медико-соціальні проблеми хвороб системи кровообігу. Динаміка та аналіз. - К.-2013. - 239 с. 6. Лапач С.Н., Чубенко А.В. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. - К.: Морион. - 2001. - 160 с. 7. Мачерет Е. Л., Коркушко А. О. Основы традиционной китайской медицины в рефлексотерапии. -К.Морион-2005.- 396с. 8. Мітченко О.І., Лутай М.І. Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Метод.реком. асоціації кардіологів України. - К., -2011.- 48с. 9. Силивончик Н.Н. Статины и печень: безопасность // Мед.новости.-2014.- №10.- С. 24-31. 10. Abu Rajab M., Kaplan M.M. Statins in patients with Primary Biliary Cirrhosis, Are they safe? // Dig Dis Sci. - 2010 - № 55 (7): -P.2086-8. 11. Biotherapeutic Index. Ordination Antihomotoxic at MateriaMedica / BiologischeHelmittel Heel GmbH.- 2006. - 366 p.

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ
АНТИГОМОТОКСИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ
КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ІХС НА ФОНІ
НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТУ**

І. Б. Лабенська¹, Т. І. Михайлова², Д. В. Лабенський³

Резюме: Метою роботи була оцінка впливу антигомотоксичної терапії (АГТТ) препаратом Гепар композитум при проведенні стандартного лікування у пацієнтів із ІХС у поєднанні з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). Проведено клініко-біохімічний скринінг ліпидного профілю та функціонального стану печінки в динаміці у 50 пацієнтів з ІХС і НАСГ. Перша група (25 осіб) приймала стандартну терапію. Друга група поряд зі стандартною терапією отримувала Гепар композитум за правилами фармакопунктури. Використання Гепар композитум привело до вірогідного зниження активності маркерів цитолізу АЛТ (на 59,8%) і АСТ (на 42,1%), рівня лужної фосфатази (на 29,7%), нормалізації загального білірубину ($20,28 \pm 2,09$ мкмоль/л). Зменшення проявів цитолітичного та холестагичного синдромів сприяло значному покращенню клінічного стану пацієнтів на тлі прийому гіполіпідемічної терапії.

Ключові слова: антигомотоксична терапія, Гепар композитум, біохімічний скринінг, ішемічна хвороба серця, неалкогольний стеатогепатит.

**THE EFFICIENCY OF USING ANTIHOMOTOXIC
THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF
CORONARY ARTERY DISEASE AGAINST A
BACKGROUND OF NON-ALCOHOLIC
STEATONHEPATITIS**

I.B. Labenska¹, T.I. Mikhailova, D.V. Labensky³

Abstract. The main purpose of work was the evaluation of

antihomotoxic therapy (АНТТ) efficacy by application of medicinal substance Hepar Compositum while standard treatment of patients with coronary artery disease in combination with nonalcoholic steatohepatitis (NASH). The clinical biochemical screening analysis of lipid and functional state of the liver profile has been conducted using this medicinal substance. It has been applied in dynamics to 50 people with coronary artery disease and nonalcoholic steatohepatitis. The first group (25 patients) received basic therapy. The second group received basic therapy in combination with Hepar Compositum according to pharmacopuncture. It was demonstrated that Hepar Compositum led to a significant decrease in cytolysis ALT markers activity (on 59%) and AST (on 42,1%), the level of alkaline phosphatase (on 29,7%), normalization of total bilirubin ($20,28 \pm 2,09$ micromole/l). Clinical effect was significantly higher in patients during lipid-lowering therapy which was on account of reduction of the expression of cytolytic and cholestatic syndromes.

Key words: antihomotoxic therapy, Hepar Compositum, biochemical screening analysis, coronary artery disease, nonalcoholic steatohepatitis.

Zaporizhzhya National University¹

DP "Ivchenko-Progress", SP "Славутич"²

**CF "Zaporizhzhya emergency medical services station"
ZRS³**

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.63-66.

Надійшла до редакції 17.11.2014

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© І.Б. Лабенская, Т.И. Михайлова, Д.В. Лабенский, 2014

УДК 616.24-002.54/.57.036.65-07-091.8:576.852.211

*І.В. Ліскіна,
Л.М. Загаба,
С.Д. Кузовкова,
О.О. Мельник*

ДУ "Національний інститут фтизіатрії і
пульмонології ім. Ф.Г. Яновського
НАМН України"

ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ І ОСОБЛИВОСТІ ЛОКАЛІЗАЦІЇ МІКОБАКТЕРІЙ ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ФАЗУ ПРОГРЕСУВАННЯ ФІБРОЗНО- КАВЕРНОЗНОГО ТУБЕРКУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ МЕТОДИКИ ГІСТОБАКТЕРІОСКОПІЇ

Ключові слова: прогресуючий
фіброзно-кавернозний туберкульоз
легень, кислотостійкі мікобактерії,
гістобактеріоскопія.

Резюме. У статті представлені результати прямого виявлення мікобактерій в гістологічних зрізах із використанням двох гістохімічних методів, що дозволило встановити частоту виявлення кислотостійких мікобактерій (КСМ) та особливості їх локалізації в легеневій тканині при прогресуючому фіброзно-кавернозному туберкульозі легень. Установлено, що в казеозно-некротичному вмісті каверни при забарвленні кітом "Tb-fluor" вірогідно частіше виявлялися типові паличковидні форми бактерій, ніж при забарвленні за Цілем-Нільсеном - 100,0 % проти 64,0 %. У грануляційному та фіброзному шарах каверни частота виявлення КСМ приблизно однакова, та становить 64,0 % випадків при застосуванні кіта "Tb-fluor" і 52,0 % випадків при методі Ціля-Нільсена. У перифокальних ділянках, та на віддаленні від каверни, типові паличковидні КСМ визначаються у більшому відсотку випадків при використанні "Tb-fluor" порівняно до забарвлення за Цілем-Нільсеном - 21 (84,0 %) і 20 (80,0 %) проти 18 (72,0 %) і 19 (76,0 %) випадків відповідно. Застосування методу Ціля-Нільсена дозволило виявляти КСМ всередині пінистих макрофагів, розташованих у капсулі каверни, у перикавітарній зоні та на віддаленні від каверни - у 21 (84,0 %), 22 (88,0 %) та 25 (100,0 %) випадках відповідно. Прояви корд-фактору спостерігали при застосуванні обох гістохімічних методів: у 8 (33,3 %) випадках при забарвленні за Цілем-Нільсеном та у 10 випадках (40,0 %) при флуоресцентному методі. Ефективність виявлення КСМ методом гістобактеріоскопії виявилися вищою порівняно з результатами мікробіологічного дослідження харкотиння та/або операційного матеріалу - 100,0 % проти 64,0 % відповідно.

Вступ

Останні два десятиліття характеризуються негативним патоморфозом як клінічних, так і морфологічних проявів легеневого туберкульозу. На теперішній час, не дивлячись на суттєві успіхи у вирішенні низки проблем щодо подолання епідемії туберкульозу в Україні, спостерігається збільшення питомої ваги інкапсульованих та деструктивних форм легеневого туберкульозу, у тому числі - частки фіброзно-кавернозного туберкульозу (ФКТ) [3].

Наразі ФКТ легень залишається однією з поширених форм вторинного туберкульозу легень у зв'язку з тим, що він є наслідком прогресування багатьох інших форм легеневого туберкульозу.

Згідно сучасного протоколу ведення туберкульозу, діагноз його вірогідно може бути встановлений лише при виявленні збудника

хвороби - кислотостійких мікобактерій (КСМ). У сучасній клінічній практиці головним методом діагностики залишається бактеріоскопія - мікроскопічне дослідження мазка харкотиння, окрім того, широко розповсюджені культуральний посів та молекулярно-генетичні дослідження харкотиння та/або операційного матеріалу у випадках хірургічного лікування [6]. Вищезазначені методи складають мікробіологічне дослідження і ґрунтуються переважно на дослідженні мокротиння, отримати яке вдається далеко не завжди.

Тим не менш, отримання фрагментів ураженої тканини хворого на туберкульоз при інвазивних методах діагностики або при оперативному втручанні, дозволяє проводити морфологічне дослідження біопсійного або операційного матеріалу хворих та безпосередньо виявляти КСМ, використовуючи низку спеціальних гістохімічних

методів забарвлення тканини. Розроблені гістохімічні методи мікроскопічного виявлення мікроорганізмів у тканинах, які загалом визначаються як "гістобактеріоскопія", зараз застосовується не повною мірою, а можливості і результати застосування гістобактеріоскопії вкрай недостатньо висвітлені в сучасній літературі, зокрема й морфологічні особливості збудника в умовах тривалого перебігу специфічного запалення. Звертає увагу недостатність фундаментальних знань щодо визначення ділянок у легеневій тканині з найбільшою скупченістю збудника, зокрема його типових, паличкоподібних форм, оскільки при попередній до оперативного втручання тривалій хіміотерапії локалізація та скупченість бактерій в різних структурах легень, безумовно, змінюється [1, 5, 7].

Таким чином, зберігає актуальність питання уточнення осередків локалізації КСМ, їх кількісної представленості та морфології в легеневій тканині, зокрема при ФКТ у фазі прогресування хвороби.

Мета дослідження

Установити частоту виявлення кислотостійких мікобактерій та особливості їх локалізації в легеневій тканині за умов прогресування туберкульозного запального процесу при фіброзно-кавернозній формі туберкульозу легень.

Матеріали і методи

Проведене гістохімічне дослідження серійних зрізів окремих ділянок легеневої тканини на матеріалі 25 резектатів легень від прооперованих хворих на ФКТ легень. В усіх випадках при традиційному гістологічному дослідженні був встановлений діагноз "фіброзно-кавернозний туберкульоз легень з ознаками прогресування специфічного запального процесу". В роботі застосовані два гістохімічні методи виявлення КСМ: за Цілем-Нільсеном [2] та флуоресцентний (аурамін-родаміновий) у зразках тканин з використанням кіта "Tb-fluor", виробництва Німеччини (MERCK) [10]. Вивчали ділянки внутрішнього вмісту та шарів капсули каверни, перифокальні ділянки каверни та віддалені ділянки - зони візуально незміненої легеневої тканини. Кількість позаклітинно виявлених КСМ визначали за наступною умовно прийнятою робочою градацією, яка узгоджується з аналогічними запропонованими кількісними характеристиками [9]: рідко (1-5), помірна кількість (6-15), багато (16-25) та дуже багато (більше 25) паличковидних форм в одному полі зору. За цією ж градацією визначали кількість КСМ із внутрішньоклітинною

локалізацією в макрофагах. Відмічали морфологічні прояви корд-фактору (вірулентності) КСМ, а саме - "злипання" кількох паличок, розташування їх у вигляді "ланцюжка", стрічок серпантину, тощо. Мікроскопічне дослідження зразків, забарвлених за Цілем-Нільсеном, проводили на світловому мікроскопі Olympus CX21 при збільшенні $\times 1000$, а зразків оброблених аурамін-родаміном - на світловому мікроскопі Olympus BX51 у світлі люмінесценції, із застосуванням синього фільтру та при збільшенні $\times 400$. У кожному зрізі тканини, в середньому, вивчали 15-20 полів зору, більше полів зору - при збільшенні $\times 1000$.

У 9 (36,0 %) випадках з групи дослідження перед оперативним втручанням результати мікробіологічного дослідження харкотиння були негативні, тобто, КСМ не виявлялися. Проте, в історіях хвороби, за результатами попереднього лікування, були наявні позитивні результати мікробіологічного дослідження: визначені мультирезистентність та розширена резистентність до хіміопрепаратів - по 3 (33,3 %) випадки, ще в 2 (22,2 %) випадках - встановлена полірезистентність та в 1 (11,1 %) випадку - тест медикamentозної чутливості не проводили.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою ліцензованих програмних продуктів, які входять в пакет Microsoft Office Professional 2000 (Excel). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Згідно до отриманих результатів, при гістобактеріоскопічному дослідженні з використанням обох гістохімічних методів КСМ були виявлені в 24 (96,0 %) випадках при забарвленні за Цілем-Нільсеном та в 25 (100,0 %) випадках при забарвленні кітом "Tb-fluor" у різних структурах та ділянках легеневої тканини.

Проведений порівняльний аналіз виявлення КСМ позаклітинно та внутрішньоклітинно безпосередньо в шарах каверни із застосуванням двох гістохімічних методів, результати наведені в табл. 1.

Як представлено в таблиці 1, при забарвленні кітом "Tb-fluor" в казеозно-некротичному вмісті каверни вірогідно частіше виявлялися типові паличковидні форми порівняно до забарвлення за Цілем-Нільсеном - 100,0 % проти 64,0% (трозр=3,7500), $p < 0,001$. За кількістю виявлених КСМ у казеозно-некротичному шарі каверни частіше всього в одному полі зору спостерігали від 1 до 5 паличок (градація "рідко") при обох методах забарвлення. Помірну кількість КСМ, але без вірогідної різниці, в цьому ж шарі каверни

Таблиця 1

Частота виявлення КСМ у каверні, у фазу прогресування специфічного запального процесу, при застосуванні різних гістохімічних методів, абс., (M ± m), %

Відносна кількість кислотостійких паличок, розташованих позаклітинно або в клітинах	Забарвлення за Цілем-Нільсеном, (n=25)	Забарвлення кітом «Tb-fluor», (n=25)
Внутрішній (казеозно-некротичний) шар каверни		
Паличкоподібні форми (всього):	16 (64,0 ± 9,6) *	25 (100,0) *
– рідко	8 (50,0 ± 12,5)	15 (60,0 ± 9,8)
– помірна кількість	7 (43,8 ± 12,4)	5 (20,0 ± 8,0)
– багато	1 (6,3 ± 6,1)	2 (8,0 ± 5,4)
– дуже багато	–	3 (12,0 ± 6,5)
Грануляційний та фіброзний шари каверни		
Паличкоподібні форми (всього):	13 (52,0 ± 10,0)	16 (64,0 ± 9,6)
– рідко	11 (84,6 ± 10,0)	14 (87,5 ± 8,3)
– помірна кількість	2 (15,4 ± 10,0)	1 (6,3 ± 6,1)
– багато	–	–
– дуже багато	–	1 (6,3 ± 6,1)
У макрофагах	21 (84,0 ± 7,3) *	3 (12,0 ± 6,5) *

Примітка. * – вірогідність розбіжностей відповідного показника між групами статистично підтверджена ($p < 0,001$)

спостерігали частіше при забарвленні за Цілем-Нільсеном, аніж при забарвленні кітом "Tb-fluor" - 43,8 % проти 20,0 % випадків. КСМ у великій кількості загалом визначалися в незначній кількості випадків, і лише при застосуванні флуоресцентного методу, що, вірогідно, пов'язано з попереднім інтенсивним лікуванням даного контингенту хворих. Отримані результати добре узгоджуються з результатами дослідження іноземних авторів, які в експерименті на морських свинках установили, що після специфічної хіміотерапії в тканинах легень усередині осередку некрозу при забарвленні за Цілем-Нільсеном зберігаються типові паличкоподібні форми КСМ [12].

У грануляційному та фіброзному шарах каверни паличкоподібні форми КСМ були виявлені в 52,0 % випадків при забарвленні за Цілем-Нільсеном та в 64,0 % випадків при забарвленні кітом "Tb-fluor". Згідно представлених даних табл. 1, у цих шарах каверни, як і в казеозно-некротичному шарі, в одному полі зору переважали рідкі (1-5) паличководні форми КСМ при застосуванні обох методів гістобактеріоскопічного дослідження, що повністю узгоджується з даними інших подібних досліджень [11].

Наразі доведена можливість тривалого персистування КСМ усередині пінистих макрофагів, які слугують внутрішньоклітинним резервуаром інфекції, з подальшою можливістю розповсюдження мікобактерій [4, 13]. У грануляційному та фіброзному шарах стінки каверни

вірогідно частіше були виявлені паличкоподібні КСМ у пінистих макрофагах при забарвленні за Цілем-Нільсеном порівняно до забарвлення кітом "Tb-fluor" - 84,0 % та 12,0 % відповідно ($t_{\text{розр}}=7,3661$), $p < 0,001$.

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення перикавітарної ділянки та легеневої паренхіми віддаленої від каверни. Результати наведені в табл. 2.

Згідно даних табл. 2, при ФКТ з морфологічно високим ступенем активності специфічного запального процесу в перифокальних ділянках та на віддалені від каверни типові паличководні форми КСМ визначаються дещо в більшому відсотку при забарвленні кітом "Tb-fluor" порівняно до випадків, забарвлених за Цілем-Нільсеном - 21 (84,0 %) і 20 (80,0 %) проти 18 (72,0 %) і 19 (76,0%) випадків відповідно. У кількісному відношенні, подібно до каверни, частіше всього КСМ спостерігали рідко - 1-5 паличок в одному полі зору, незалежно від методу забарвлення. Звертає увагу, що лише при застосуванні методу Ціля-Нільсена в перифокальній ділянці легеневої тканини були виявлені КСМ у пінистих макрофагах - 88,0 % випадків. У легеневій тканині на віддаленні від каверни, вірогідно частіше були виявлені паличководні КСМ у пінистих макрофагах при забарвленні за Цілем-Нільсеном проти забарвлення за кітом "Tb-fluor" - 100,0 % та 4,0 % випадків відповідно ($t_{\text{розр}}=24,6154$), $p < 0,001$. Можна зробити припущення, що виявлення в значній більшості випадків обома гістохімічними

Таблиця 2

Результати виявлення КСМ в перифокальних ділянках та на віддаленні від каверни при прогресуючому ФКТ легень, абс. (M ± m) %

Відносна кількість кислотостійких паличок, розташованих позаклітинно або в клітинах	Забарвлення за Цілем-Нільсенном, (n=25)	Забарвлення кітом «Tb-fluor», (n=25)
Перифокально, біля каверни		
Паличкоподібні форми (всього):	18 (72,0 ± 9,0)	21 (84,0 ± 7,3)
– рідко	12 (66,7 ± 11,1)	18 (85,7 ± 7,6)
– помірна кількість	6 (33,3 ± 11,1)	2 (9,5 ± 6,4)
– багато	–	1 (4,8 ± 4,6)
– дуже багато	–	–
У макрофагах	22 (88,0 ± 6,5)	–
На віддаленні від каверни		
Паличкоподібні форми (всього):	19 (76,0 ± 8,5)	20 (80,0 ± 8,0)
– рідко	15 (78,9 ± 9,4)	16 (80,0 ± 8,9)
– помірна кількість	4 (21,1 ± 9,4)	2 (10,0 ± 6,7)
– багато	–	1 (5,0 ± 4,9)
– дуже багато	–	1 (5,0 ± 4,9)
У макрофагах	25 (100,0) *	1 (4,0 ± 3,9) *

Примітка. * – вірогідність розбіжностей відповідного показника між групами статистично підтверджена (p < 0,001)

методами типових КСМ у перифокальній зоні та на віддаленні від каверни свідчить про те, що капсула каверни не стримує розповсюдження мікобактеріальної інфекції в легеневій тканині.

Прояви корд-фактору (вірулентності) КСМ, а саме - "злипання" кількох паличок, розташування їх у вигляді "ланцюжка" в різних структурах та ділянках легеневої тканини у випадках прогресуючого ФКТ, виявлені в середньому лише в 36,7 % випадків при забарвленні зрізів обома гістохімічними методами: у 8 (33,3 %) випадках при забарвленні за Цілем-Нільсенном та в 10 випадках (40,0 %) при флуоресцентному методі.

Проведене дослідження дозволило виявити КСМ у всіх структурах каверни та за її межами при застосуванні двох гістохімічних методів прямого виявлення мікобактерій. Перевагою методу забарвлення за Цілем-Нільсенном є те, що він забезпечує краще виявлення внутрішньоклітинної локалізації КСМ, зокрема в пінистих макрофагах,

у той час, коли флуоресцентний метод "Tb-fluor" дозволяє виявляти КСМ у відносно більшій кількості в одному полі зору, а також забезпечує більш "якісні" спостереження морфологічних проявів корд-фактору (вірулентності) МБТ. Перевага флуоресцентного методу дослідження щодо кількісного виявлення МБТ у легеневій тканині пов'язана переважно з використанням робочого збільшення мікроскопа (x 400), тоді як при забарвленні за Цілем-Нільсенном робоче збільшення мікроскопа (x 1000), тобто площа спостереження (поле зору) відповідно в 2,5 раза менша. Такі висновки повністю узгоджуються з подібними зарубіжними дослідженнями [8].

Додатково проведений порівняльний аналіз мікробіологічного виявлення МБТ в період підготовки до оперативного лікування хворих на ФКТ з прогресуванням специфічного запального процесу та результатами гістобактеріоскопії, отримані дані наведені в табл. 3.

Таблиця 1

Порівняльний аналіз результатів мікробіологічного та гістобактеріоскопічного виявлення мікобактерій туберкульозу серед хворих на прогресуючий ФКТ легень, абс. (M ± m) %

Методи дослідження	Результат дослідження	
	Позитивний	Негативний
Мікробіологічне дослідження	16 (64,0 ± 9,6) *	9 (36,0 ± 9,6)
Гістобактеріоскопічне дослідження двома методами	25 (100,0) *	–

Примітка. * – вірогідність розбіжностей відповідного показника між різними методами дослідження статистично підтверджена (p < 0,001)

Як видно з табл. 3, гістобактеріоскопічне дослідження легеневої тканини при ФКТ на стадії прогресування дозволило виявити типові паличковидні форми КСМ у всіх випадках, у той час, коли мікробіологічне дослідження харкотиння чи/або операційного матеріалу виявило мікобактерії лише в 16 (64,0 %) випадків ($t_{\text{прозр}}=3,7500$, $p<0,001$).

Висновки

1. При гістобактеріоскопічному дослідженні та застосуванні двох гістохімічних методів забарвлення позитивні результати щодо виявлення КСМ у легеневій тканині хворих на прогресуючий фіброзно-кавернозний туберкульоз отримані у 24 (96,0 %) випадках при забарвленні за Цілем-Нільсеном та у 25 (100,0 %) випадках при забарвленні кітом "Tb-fluor".

2. При флуоресцентному методі дослідження вірогідно частіше виявляються паличкоподібні форми КСМ порівняно з методом Ціля-Нільсена у казеозно-некротичному шарі каверни - 100,0 % і 64,0 % випадків відповідно, ($p<0,001$).

3. У грануляційному та фіброзному шарах каверни частота виявлення паличковидних КСМ приблизно однакова, незалежно від гістохімічного методу забарвлення, та складає 64,0 % випадків при застосуванні кіта "Tb-fluor" та 52,0 % випадків - при методі Ціля-Нільсена.

4. Забарвлення зрізів тканини за Цілем-Нільсеном дозволило вірогідно частіше виявляти типові КСМ у пінистих макрофагах, розташованих в капсулі каверни та на віддаленні від каверни ($p<0,001$).

5. Порівняльний аналіз результатів виявлення КСМ при застосуванні гістобактеріоскопії та мікробіологічного дослідження харкотиння та/або операційного матеріалу показав, що вірогідно частіше мікобактерії виявлялися при гістобактеріоскопічному дослідженні - 100,0 % проти 64,0 % при мікробіологічному дослідженні ($p < 0,001$).

Перспективи подальших досліджень

Установлена висока ефективність виявлення КСМ при застосуванні гістобактеріоскопії доводить доцільність застосування цього методу дослідження в наукових роботах з метою уточнення локалізації збудника, його кількісної характеристики та морфологічних проявів скупчень мікобактерій у різних тканинах при туберкульозному ураженні, особливо при тривалому хвилеподібному характері перебігу захворювання.

Література. 1. Баранова Е.Ю. Методика гістобактеріоскопії в морфологічній діагностиці туберкульозу легких / Е. Ю. Баранова, Л. М. Гринберг // Уральский мед.

ж. - 2007. - № 8. - С. 55-57. 2. Коржевский Д. Э. Основы гистологической техники / Д. Э. Коржевский, А. В. Гилларов. - СПб. : СпецЛит, 2010. - С. 63-64. 3. Ліска І. В. Проблема прогресуючого туберкульозу легень та деякі його патологоанатомічні особливості / І. В. Ліска, О. В. Хміль // Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. - 2010. - № 2 (02). - С. 29-35. 4. Ліска І. В. Сучасний патоморфоз прогресуючого мультирезистентного фіброзно-кавернозного туберкульозу легень з позицій морфологічної характеристики збудника та його локалізації в легеневій тканині / І. В. Ліска, О. О. Олексинська // Медицина сьогодні і завтра. - 2013. - № 1 (58). - С. 40-47. 5. Михайловский А. М. Частота виявлення і признаки дифузного альвеолярного пошкодження при остропрогресуючому туберкульозі легких і його сочетанні з ВІЧ-інфекцією / А. М. Михайловский, Л. Н. Лепеха, В. Л. Сазыкин // Tuberculosis. - 2013. - № 2. - С. 56-60. 6. Наказ МОЗ України № 620 від 04.09.2014 р. "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. "Туберкульоз". - Київ: [б.в.], 2014. - 179 с. 7. Филоненко Т. Г. Особенности локализации микобактерий туберкулеза в ткани легких при фиброзно-кавернозном туберкулезе в зависимости от бактериовыделения / Т. Г. Филоненко // Таврический медико-биологический вестник. - 2010. - Том 13, № 3 (51). - С. 201-205. 8. Chronoes Z. C. Immunoregulatory role of GM-CSF in pulmonary tuberculosis / Z. C. Chronoes, C. Jagannath // Understanding Tuberculosis - Analyzing the origin of Mycobacterium tuberculosis pathogenicity. - 2012. - 560 p. 9. Granuloma formation and host defense in chronic Mycobacterium tuberculosis infection requires PYCARD/ASC but not NLRP3 or caspase-1 / E. M. TeKippe // PLoS ONE. - 2010. - Vol. 5 (8). - 10 pages. - Режим доступу: doi:10.1371/journal.pone.0012320. 10. Greenwood N. A comparison of methods for staining tubercle bacilli in histological sections / N. Greenwood, H. Fox // J. Clin. Path. - 1973. - № 26. - P. 253-257. 11. Immunopathology of post-primary tuberculosis: increased T-regulatory cells and DEC-205-positive foamy macrophages in cavitory lesions / K. J. Welsh [et al.] // Clinical and Developmental Immunology. - 2011. - Vol. 2011, Article ID 307631, 9 pages. - Режим доступу: doi:10.1155/2011/307631. 12. Location of intra- and extracellular M. tuberculosis populations in lungs of mice and guinea pigs during disease progression and after drug treatment / D. R. Hoff [et al.] // PLoS ONE. - 2011. - Vol. 6 (3). - 14 pages. - Режим доступу: doi:10.1371/journal.pone.0017550. 13. Mycobacterium tuberculosis growth at the cavity surface: a microenvironment with failed immunity / G. Kaplan [et al.] // Infection and immunity. - 2003. - Vol. 71, N. 12. - p. 7099-7108.

ЧАСТОТА ВЬЯВЛЕННЯ І ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛИЗАЦИИ МИКОБАКТЕРИЙ ТУБЕРКУЛЕЗА В ФАЗЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ФИБРОЗНО- КАВЕРНОЗНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МЕТОДИКИ ГИСТОБАКТЕРИОСКОПИИ

И. В. Лискина, Л. М. Загаба, С. Д. Кузовкова,

О. А. Мельник

Резюме. В статье представлены результаты прямого выявления микобактерий в гистологических срезах с использованием двух гистохимических методов, что позволило установить частоту выявления кислотоустойчивых микобактерий (КУМ) и особенности их локализации в легочной ткани при прогрессирующем фиброзно-кавернозном туберкулезе легких. Установлено, что в казеозно-некротическом содержимом каверны при окраске китом "Tb-fluor" достоверно чаще выявлялись типичные паличковидные формы бактерий, чем при окраске по Цилю-Нильсену - 100,0 % и 64,0 % случаев соответственно. В грануляционном и фиброзном слое каверны частота выявления КУМ примерно одинакова, и составляет 64,0% случаев при использовании кита "Tb-fluor" и 52,0% при методе Циля-Нильсена. В перифокальных участках и на

отдалении от каверны типичные палочковидные КУМ определяются в большем числе случаев при окраске китом "Tb-fluor" в сравнении с окраской по Цилю-Нильсену - 21 (84,0 %) и 20 (80,0 %) против 18 (72,0 %) и 19 (76,0 %) случаев соответственно. Использование метода Циля-Нильсена позволило выявлять КУМ внутри пенных макрофагов, расположенных в капсуле каверны, в перикавитарной зоне и на отдалении от каверны - в 21 (84,0 %), 22 (88,0%) и 25 (100,0 %) случаях соответственно. Проявления корд-фактора наблюдали при использовании обоих гистохимических методов: в 8 (33,3 %) случаях при окраске по Цилю-Нильсену и в 10 случаях (40,0 %) при флуоресцентном методе. Эффективность обнаружения КУМ при применении метода гистобактериоскопии оказались выше по сравнению с результатами микробиологического исследования мокроты и/или операционного материала - 100,0 % и 64,0% соответственно.

Ключевые слова: прогрессирующий фиброзно-кавернозный туберкулез, кислотоустойчивые палочки, гистобактериоскопия.

DETECTION FREQUENCY AND SPECIFIC LOCALIZATION OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS IN PHASE OF PROGRESSION OF FIBROCAVERNOUS PULMONARY TUBERCULOSIS IN CASE OF USING THE METHOD OF HISTOBACTERIOSCOPY

I.V. Liskina, L.M. Zagaba, S. D. Kuzovkova, O.A. Melnik

Aim of the research: the determination of the frequency of detection of acid fast bacilli (AFB) and peculiarities of their localization in lung tissue against a background of the progression of fibro-cavernous pulmonary tuberculosis (FC PTB).

Materials and methods: The study was performed on serial samples of separate pieces of lung tissue on the material of 25 cases of surgically removed lung lobes with FC TB. In all cases morphologically it was identified a high degree of activity of specific inflammation. The detection of frequency of M. tuberculosis on the time of surgical intervention and the features of localization and morphology of the pathogen in the lung tissue were studied using two histochemical methods of AFB detection. These were classic Ziehl-Nielsen method and fluorescent method using a kit reagent "Tb-fluor".

Results: It has been established that in the inner caseous-necrotic contents of the cavern when used "Tb-fluor" the typical AFB were identified significantly more frequently than when stained by Ziehl-Nielsen - 100,0 % and 64,0 % respectively. In the granulation and fibrous layers of the cavity the frequency of detection of typical AFB was defined in a greater percentage of cases, and was 64,0 % of the cases when using kit reagent "Tb-fluor" and 52,0 % - for Ziehl-Nielsen. In pericavity tissues and at the distance from the cavity typical AFB determined in a large percentage of cases using kit reagent "Tb-fluor" in comparison with the method of Ziehl-Nielsen - 21 (84,0%) and 20 (80,0 %) respectively and 18 (72,0 %) and 19 (76,0 %) cases. The staining by Ziehl-Nielsen allows to detect intracellular localization AFB in macrophages, namely in the capsule cavity, in perifocal zone and far from the cavity - in 21 (84,0 %), 22 (88,0 %) and 25 (100,0 %) cases respectively. The presence of Cord factor was observed when using both histochemical methods: in 8 (33,3 %) cases, when stained by Ziehl-Nielsen, and in 10 cases (40,0 %) for fluorescent method. Efficacy of AFB detection with using histobacterioscopy method was higher in comparison with the results of the microbiological examination of sputum and/or surgical material - 100,0 % versus 64,0 %, respectively.

Conclusions: Installed high efficiency of AFB detection when using method of histobacterioscopy is justified the use of this method in scientific studies to elucidate the localization of the pathogen, its quantitative characteristics and morphological manifestations of Mycobacterium tuberculosis in different tissues with tuberculosis process, especially at long duration of the disease.

Key words: fibro-cavernous tuberculosis, progression of tuberculosis, acid fast bacilli.

SO "National institute of phthisiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky National academy of medical sciences of Ukraine", Kiev, Ukraine

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.67-72.

Надійшла до редакції 20.11.2014

Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко

© I.V. Ліскіна, Л.М. Загаба, С.Д. Кузовкова, О.О. Мельник, 2014

УДК 611.93.013-053.13

*Л.Я. Лопушняк,**Б.Г. Макар,**А.В. Бамбуляк*Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**МОРФОГЕНЕЗ І СТАНОВЛЕННЯ
ТОПОГРАФІЇ ОКРЕМИХ СТРУКТУР
ДІЛЯНКИ ШИЇ В ПЕРЕДПЛОДОВОМУ
ПЕРІОДІ ОНТОГЕНЕЗУ ЛЮДИНИ****Ключові слова:** передплід, морфогенез, шия, людина, анатомія.

Резюме. У передплідів 15,0 мм ТКД починають виявлятися контури гортанних хряців і кінцевий поділ поворотних нервів на дві гілки. У передплідів 18,0-19,0 мм ТКД починає виділятися хрящовий остов гортані, зачаток надгортанника та контури трахейної трубки. Зачаток надгортанного хряща має вигляд фронтально розташованого гребінця, дорзально від якого знаходиться щілина - вхід у гортань. Наприкінці сьомого тижня внутрішньоутробного розвитку зачаток надгортанного хряща вже добре виражений. Вхід у гортань знаходиться між надгортанним хрящем та черпакуватими потовщеннями. Просвіт зачатка глотки на сагітальних зрізах нагадує лішкоподібну трубку. У передплідів 30,0-32,0 мм ТКД хрящі гортані чітко виражені. М'язи вже диференційовані. Майже закінчується розвиток голосових зв'язок. У передплідів 50,0-56,0 мм ТКД анатомо-топографічна основа гортані добре виражена і за будовою наближується до дефінітивного стану.

Вступ

Актуальним завданням сучасних анатомів, ембріологів, тератологів та хірургів є вивчення розвитку, становлення синтопічних взаємовідношень органів у різні вікові періоди [5]. Становлення органів - дуже складний процес, який остаточно не є вирішеним [1, 2, 6].

Різноманітні відхилення від нормального органогенезу призводять до утворення патологічного стану органа, який росте. Важливим науковим напрямком у морфології є вивчення динаміки змін топографії структур органів і органокомплексів у пренатальному періоді онтогенезу людини з метою з'ясування взаємозв'язку і взаємовпливу формоутворювальних процесів на просторово-часову організацію анатомічних структур, а також встановлення часу і морфологічних передумов можливого виникнення варіантів їх будови та природжених вад розвитку [8, 9, 10].

На долю України останніми роками припадає найбільша частка екологічних катастроф [7]. Значно зросла частка природжених вад як причини перинатальних і неонатальних захворювань та летальності, не знижується частота дитячої інвалідизації, катастрофічного характеру набуває негативний природний приріст [3].

Таким чином, актуальність даного дослідження зумовлена необхідністю комплексного вивчення становлення та топографо-анатомічних взаємовідношень органів шийної ділянки [4] в

пренатальному періоді онтогенезу людини.

Мета дослідження

Визначити топографію органів ділянки ший у передплодовому періоді розвитку людини.

Матеріали і методи

Дослідження проведено на 20 препаратах передплідів людини 7-12 тижнів (14,0-80,0 мм тім'яно-куприкової довжини, ТКД). У дослідження включені тільки ті випадки, коли причина смерті не була пов'язана з патологією органів, судин і нервів ший відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження" (1964-2000 рр.). Застосували методи виготовлення серій гістологічних зрізів, звичайного та тонкого препарування під контролем біокулярної лупи, графічного і пластичного реконструювання, мікроскопії, морфометрії.

Обговорення результатів дослідження

Розвиток і становлення органів та структур ділянки ший на сьомому тижні внутрішньоутробного періоду розвитку вивчені на 12 серіях послідовних гістологічних зрізів передплідів 14,0-20,0 мм тім'яно-куприкової довжини (ТКД), виготовлення графічних і пластичних реконструкцій.

У передплідів 15,0 мм ТКД починають

виявлятися контури перстнеподібного і щитоподібного хрящів, а в 19,0 мм ТКД і черпакуватих хрящів. У передплідів 15,0 мм ТКД, коли ще не визначені чітко контури гортанних хрящів, виявляється кінцевий поділ поворотних нервів на дві гілки: одна з них більш виражена, прямує в первинну основу гортані, друга меншого калібру, вступає в зачаток стравоходу.

У передплідів 18,0-19,0 мм ТКД починає виявлятися хрящовий остов гортані та зачаток надгортанника. На даному етапі розвитку чітко візуалізуються контури трахейної трубки. Добре виражене нервово сплетення в ділянці перстнеподібного хряща та зачатка щитоподібної залози, яке має зв'язок з верхнім шийним симпатичним вузлом.

Слід зазначити, що закладка дихального тракту в тій частині, де він з'єднаний з глоткою, на своєму передньому боці має дві чіткі складки, які, очевидно, відповідають зябровим кишням.

Визначено, що у передплідів 17,5-18,0 мм ТКД поздовжній розмір зачатка глотки досягає 1,3-1,4 мм. Вентральну стінку виділити досить важко, оскільки вона тісно зрощена зі стінками суміжних органів. Товщина її дорзальної стінки на всьому протязі дорівнює 115-120 мкм.

На поперечних зрізах у передплідів довжиною 20,0 мм ТКД на дні ротової порожнини чітко прослідковується роздвоєння глоткового мішка на дві частини: передню, що веде в зачаток легень, і задню, що являє собою стравохідний відділ травної трубки.

На всьому протязі зачатка глотки товщина слизового шару в середньому дорівнює 25-26 мкм. Епітелій, що вистеляє глотку, тришаровий стовпчастий, ядра його клітин у всіх шарах займають переважно апікальне положення.

На даному етапі ембріогенезу м'язовий шар стінки глотки ще не диференційований і представлений компактним шаром мезенхімних клітин, частина з яких набуває витягнутої форми та розташована косо по відношенню до епітеліальної вистелки глотки.

Лійкоподібне заглиблення, яке з'являється на дорзальній стінці в каудальному відділі глотки на початку передплодового періоду, стає більш вираженим, відстань між його краями на сагітальному зрізі досягає 36-38 мкм. Зазначене заглиблення відповідає нижній межі глотки. Виявляється також зачаток надгортанного хряща у вигляді фронтально розташованого гребінця, дорзально від якого знаходиться щілина - вхід у гортань.

У подальшому, наприкінці сьомого тижня внутрішньоутробного розвитку зачаток надгортанного

хряща вже добре виражений. Вхід у гортань знаходиться між надгортанним хрящем та черпакуватими потовщеннями. Просвіт зачатка глотки на сагітальних зрізах нагадує лійкоподібну трубку.

Епітелій трахеї та стравоходу має багаторядну будову. Зачаток трахеї розташований у більш густій мезенхімі, найбільше її згущення виражене з вентрального боку.

Зачаток травної трубки розташований у пухкій мезенхімі. Прослідковується 2 таких мезенхімних скупчення, розташованих недалеко один від одного: верхнє та нижнє. Для верхнього характерний відносно правильний концентричний рельєф, нижнє представлене більш складним утворенням, що має форму неправильної перекладани. Обидва хрящові зачатки знаходяться на передньому боці майбутньої трахеї.

На ранніх стадіях розвитку людини визначається добре виражене нервово сплетення в ділянці верхніх кілець трахеї, нижнього краю пластинки перстнеподібного хряща гортані і верхнього відділу стравоходу. В утворенні сплетення беруть участь гілки поворотних нервів і частково глоткового.

Впродовж восьмого тижня внутрішньоутробного розвитку поздовжній розмір глотки дорівнює 2,0-2,2 мм. Внаслідок подальшого росту гортані суттєво перетворюється гортанна частина глотки. В результаті цього перетворення виявляється каудальна її межа, яка відповідає рівню нижнього краю зачатка перстнеподібного хряща. У середині восьмого тижня стають чітко виразними дві частини глотки: краніальна, широка - ротоглотка та каудальна - гортаноглотка. Епітелій, який вистеляє просвіт глотки тришаровий стовпчастий.

На поперечному перерізі зрізів видно, як на дні ротоглотки, в кінці глоткової кишені помітні мезенхімальні підвищення, які мають видовжену форму та розташовуються поперечно, що анатомічно відповідає перстнеподібному хрящу.

Голосова щілина неправильної форми і знаходиться на одному рівні з ротоглоткою. Глоткова кишеня, опускаючись, переходить у стравохід, гортанна щілина - в гортань і трахею; остання чітко обмежена мезенхімними зачатками майбутніх кілець трахеї. Епітелій, який вистеляє гортань, дворядний стовпчастий клітини в ньому розташовані на базальній мембрані. Мезенхіма, яка утворює трахейну трубку, представлена густо розташованими виростковими елементами. Помітні зачатки м'язів гортані.

У передплідів 30,0-65,0 мм ТКД відбувається зміна структури епітеліальної вистелки: триша-

ровий стовпчастий епітелій заміщується чотиришаровим стовпчастий епітелієм. Продовжується формування м'язової оболонки глотки. Вентральніше глотки розміщується гортань з добре вираженими зачатками хрящів гортані. Піднебінноглоткові та шилоглоткові м'язи набувають вигляду товстих тяжів.

У передплодів 30,0-32,0 мм ТКД хрящі гортані чітко виражені. М'язи вже диференційовані. Майже закінчується розвиток голосових зв'язок.

У передплодів 50,0-56,0 мм ТКД анатомо-топографічна основа гортані добре виражена і за будовою наближується до дефінітивного стану.

Висновок

Упродовж передплодового періоду розвитку відбувається становлення і перебудова органів та структур шії, змінюються їх топографо-анатомічні взаємовідношення, диференціюються їх стінки. Наприкінці передплодового періоду онтогенезу більшість органів набуває дефінітивного стану.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується вивчення окремих структур шії у плодовому періоді онтогенезу та новонароджених.

Література. 1. Беков Д.Б. Теоретические аспекты учения об индивидуальной анатомической изменчивости органов, систем и формы тела человека / Д.Б. Беков // Фахове видання наук. праць II нац. конгр. анат., гістол., ембріол. і топографоанатомів України "Акт. пит. морфології". - Луганськ: ВАТ "ЛОД". - 1998. - С. 24-25. 2. Беков Д.Б. Индивидуальная анатомическая изменчивость и анатомическая норма строения человека / Д.Б. Беков, Ю.Н. Вовк // Проблемы екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. - Київ-Луганськ-Харків. - 2001. - Вип. 7. - С.81-89. 3. Бондаренко М.В. Поширеність і спектр природжених вад розвитку в Івано-Франківській області / М.В. Бондаренко // Гал. лікар. вісник. - 2003. - Т. 10, № 4. - С. 96-98. 4. Лопушняк Л.Я. Будова і синтопія ділянки шії у новонароджених людини / Л.Я. Лопушняк // "ХІСТ" Всеукраїнський мед. ж. молодих вчених. - 2013. - Вип. 15. - С.204. 5. Макар Б.Г. Сучасні погляди на морфогенез і топографо-анатомічні взаємовідношення гортані в ранньому періоді онтогенезу людини / Б.Г. Макар, О.-М.В. Попелюк, К.І. Яковець // Бук. мед. вісник. - 2009. - Т.13, № 2. - С.100-103. 6. Daniel S.J. The upper airway: congenital malformations / S.J. Daniel // Paediatr. Respir. Rev. - 2006. - Vol. 7. - P. 260-263. 7. Сандуляк Л. До питання про "екологічні" та "екологічно-залежні" хвороби / Л. Сандуляк // Матер. другої Міжнарод. конф. "Молодь у вирішенні регіональних та транскордонних проблем екологічної безпеки". - Чернівці, 2003. - С. 253-258. 8. Смірнова Т.В. Критичні періоди в пренатальному онтогенезі людини / Т.В. Смірнова // Наукові праці III нац. конгресу анат., гістол. ембріол. і топографоанатомів України "Акт. пит. морфології". - Київ, 2002. С. 291-292. 9. Deprest J. Congenital anomalies of the larynx / J. Deprest, T. Jver, K. Vandenbergh

[et al.] // Otolaryngol. Clin. North Am. - 2007. - Vol. 40, № 1. - P. 177-191. 10. Roh J.L. Application of mitomycin C after endoscopic lysis of congenital laryngeal web combined with epiglottic hypoplasia in a middle-aged man / J.L. Roh // Acta Otolaryngol. - 2006. - Vol. 126, № 4. - P. 438-441.

МОРФОГЕНЕЗ И СТАНОВЛЕНИЕ ТОПОГРАФИИ ОТДЕЛЬНЫХ СТРУКТУР ОБЛАСТИ ШЕИ В ПЕРЕДПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА ЧЕЛОВЕКА

Л.Я. Лопушняк, Б.Г. Макар, А.В. Бамбуляк

Резюме. В передплодов 15,0 мм ТКД начинают проявляться контуры гортанных хрящей и конечное разделение возвратных нервов на две ветви. В передплодов 18,0-19,0 мм ТКД начинает выделяться хрящевой остов гортані, зачаток надгортанника и контуры трахейной трубки. Зачаток надгортанного хряща имеет вид фронтально расположенного гребня, дорзально от которого находится щель - вход в гортань. В конце седьмой недели внутриутробного развития зачаток надгортанного хряща уже хорошо выражен. Вход в гортань находится между надгортанным хрящом и черпаловидным утолщениями. Просвет зачатка глотки на сагиттальных срезах напоминает воронкообразную трубку. В передплодов 30,0-32,0 мм ТКД хрящи гортані четко выражены. Мышцы уже дифференцированы. Почти заканчивается развитие голосовых связок. В передплодов 50,0-56,0 мм ТКД анатомо-топографическая основа гортані хорошо выражена и по строению приближается к дефинитивному состоянию.

Ключевые слова: передплод, морфогенез, шея, человек, анатомия.

MORPHOGENESIS AND TOPOGRAPHY FORMATION OF CERTAIN STRUCTURES OF THE NECK AREA DURING FETAL PERIOD OF HUMAN ONTOGENESIS

L.Y. Lopushniak, B.G. Makar, A.V. Bambuliak

Abstract. Manifestations of contours of laryngeal cartilages and final division of nerves into two branches is common for embryos of 15 mm of parietal-coccygeal length. Cartilaginous skeleton of the larynx, the germ of epiglottis, and contours of tracheal tube begin to distinguish in embryos of 18,0-19,0 mm PCL. The germ of epiglottis cartilage looks like frontally located comb. The slit - the entrance to the larynx dorsally to it is located. At the end of the seventh week of fetal development the germ of epiglottis cartilage is well defined. The entrance to the larynx is located between epiglottis cartilage and cricoarytenoid thickening. The lumen of the pharynx germ on sagittal axis reminds funnel-like tube. Clearly located cartilages of larynx are common for embryos of 30,0-32,0 mm PCL. Anatomical and topographic foundation of larynx is well defined and is close to the definitive status by its structure in fetuses 50,0-56,0 mm PCL.

Key words: fetus, morphogenesis, neck, human, anatomy.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.73-75.

Надійшла до редакції 20.10.2014

Рецензент – проф. О.М. Слободян

© Л.Я. Лопушняк, Б.Г. Макар, А.В. Бамбуляк, 2014

УДК: 61:340.6:[535.361+535.51]

V.D. Mishalov¹,S.V. Kozlov⁴,I.V. Irkin¹,A.O. Gavryliuk³,I.A. Fedotova²

UP-TO-DATE OPTIC METHODS OF INVESTIGATION IN DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL ISCHEMIC PROCESSES

¹P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education²Bogomolets National Medical University³Vinnitsa National Medical University⁴Dnipropetrovsk Medical Academy

Key words: *lazer polarimetry, myocardium, ischemia.*

Abstract. *The work is devoted to the analysis of the existing polarizational methods of investigation of the body's tissue and determination of effectiveness when using lazer polarizational methods of the research of ischemic damages taking acute myocardial ischemia as an example. The necessity of the search and development of the newest methodics has become conceptual having analyzed the mortality structure of the population and traditional methods of diagnostics of ischemic processes in the cardiac muscle. Having explored the possibilities of polarizational methodics of biotissue research we have chosen lazer polarizational methods of investigation as more prospective for the search and development of new diagnostics criteria of ischemic damages of a human tissues. The research showed the efficacy of these methodics for improvement of ischemic processes diagnostics and also revealed the possibilities for differential diagnostics of pathological processes in human myocardium.*

Sudden death in consequence of the cardiovascular system diseases takes a significant place in the structure of death reasons in forensic medical examination. According to the WAO data the rate of a sudden cardiac death within a week for 1 ml of the population constitutes 1,6 casses [1,4]. In the structure of causes of the population general mortality in the developed countries 20% fall on acute coronary insufficiency (ACI) and approximately 30% - on other forms of ischemia heart disease (IHD). Specific characteristics of death owing to ACI is its suddenness: patients die before they are provided medical care. As to the gender differences, ACI more often occurs in men, however, distribution does not depend on profession and occupation [1]. The rate of ACI development causes a set of problems connected not only with providing medical care to the patients but complicacy of diagnostics, since macroscopic changes, as a rule, do not have time to acquire pathognomonic signs [5] for a short time of ischemia.

The above cited data confirm actuality of renovation and improvement of the methods of deter-

mining acute ischemia foci. And, taking into consideration their use in the field of forensic medicine, they must additionally possess a number of distributive signs, to which objectivity of estimation that served as the established fact for law enforcement bodies should be referred to first of all.

Changes of myocardium at acute coronary insufficiency

Clinically (between an episode of acute retrosternal pain and necrosis development) there is a rather wide interval that is indicate as ACI. To date, the diagnostic signs of ACI at forensic-medical examination of the cadaver are: signs of the blood supply disturbance in the great vessels of the heart, microcirculatory injuries and penetration of the vascular walls, structural-functional state of the muscular tissue and changes of myocardium stroma.

There is a small quantity of macroscopic AID of the human myocardium that is acute local ischemic dystrophy. In particular, the following signs are distinguished: flabby myocardium of irregular pulsevolume with possible dilatation of the left ventricle cavity [1, 6, 7]. But these signs are not pathognomonic and can

occur in case of other kinds of cardiac pathology. It is quite natural that such a small quantity of criteria and their insufficient specificity (flabby myocardium occurs also at hypertrophic cardiomyopathy, fatty degeneration of the heart, both of nonheritable etiology, and at thesaurismoses; in case of myocarditis myocardium is not only flabby, but maculosus too) do not permit a doctor to make a diagnosis of AID only on their basis.

It is known that at cardiac muscles ischemia medium suboxidation results in inhibition of actomyosin ATPase properties, Ca^{2+} forcing out from connections with troponin and actomyosin dissociation. Change of actomyosin ATPase properties is one of the main causes of the myocardium contraction decrease in case of ischemia.

An increase of Ca^{2+} level in cytosol is accompanied with enzymes' activation, causing injuries of membrane lipid structure and leads to the subsequent increase of its permeability, enzymes leaving from the cells and larger energy deficiency, that is, succession of the events, leading to the cells necrosis and destruction, is developed.

Energy metabolism arrangement is very quickly affected on a state of contraction apparatus of the cardiac muscular cells - myofibrils.

The following changes are observed in them;

- contractural damages that affect pathological total or focal myofibrils contraction;

- intracellular myocytolysis characterized by myofibril focal lysis;

- myofibril distribution arising as a result of simultaneous mosaic contraction of sarcoma groups and lysis of myofibril areas that didn't contract.

All these myofibril changes determine tinctorial sarcoplasm properties of the damaged cardiomyocytes.

But the majority of diagnostics methods enables to record changes in ischemia zone only in 6-8 hours from its beginning.

In such situation it should be better to find the keys of solving the problem not on macro- but microscopic level of cardiomyocytes structure. In particular, changes of energy balance have an effect on the function of the most power-consuming system of cardiomyocyte-actino-myosin complex, right away.

The structure of action-myosin complex enables it to fulfill its function of energy and electromechanical conjugation with maximum effectiveness.

The main part of myofibril proteins is presented with G-actins, polymerized to F-actin and thick threads (fibre) of myosin type II. It is impossible to ensure a work of full value without troponin T (it is responsible for binding with one tropomyosin

molecule), troponin C (it binds ion Ca^{2+}) and troponin I (binds actin and inhibits contraction). Framework function is carried out by nebulin, α -actinin, desmin and vimentin.

In general, sarcomere has unique properties of liquid crystal.

Let us consider the structure of biological tissue (BT). The whole BT complex can be presented as totality of fibrillar protein structures, forming its unique structural-functional organization. The significant peculiarity of these fibrillar proteins is their clear regulating, that gives them properties of liquid crystals. Liquid crystals are known to be substances that simultaneously manifest fluidity of liquids and crystals, molecules of which are in a definite way regulated. As a result, there exist anisotropy of mechanical, electric, magnetic and optic properties of this class substances.

We suggest to use well approved and introduced into medical practice polarizational methods of investigation in order to study BT changes on this level. Thus, the methods of diagnostics of pathological changes by means of using monochrome lasers acquire spreading, in particular, in forensic medicine.

By means of lazer polarimetry it is possible to reveal anisotropy of optic properties. Their administration enables to investigate pathological changes on nano-level - the level of liquid crystals and biological analogs of liquid crystals. At the same time, when usual methods of histological investigation are uneffective, lazerpolarimetric methods permit not only to diagnose ACI, but can allow to differentiate it with other pathological conditions.

Terms, biological analogs of liquid crystals are used for the description of those biological systems which are subjected to the laws of transparent crystal configurations, but lost their liquid nature. Biological membranes are the example of birefringent of biological materials, which can be real liquids. The model of molecular organization of biological membrane is shown in Fig. 1.

A constant description of biological polymers forming liquid crystals, is that they consist of twisted screw-like formations (fig. 2)

Chains are interlaced and form three-fold spiral. If they are packed into Z-like layers, the system of the lined up deepenings is formed. The next layer of three-fold spiral can get any of the steady positions. They can be (a) parallel with initial layer in deepenings between three-fold spirals or (b) in deepenings, which lie under the angle to the initial layer.

Thus, it is possible to ascertain that geometric construction of extracellular matrix of the main BT-

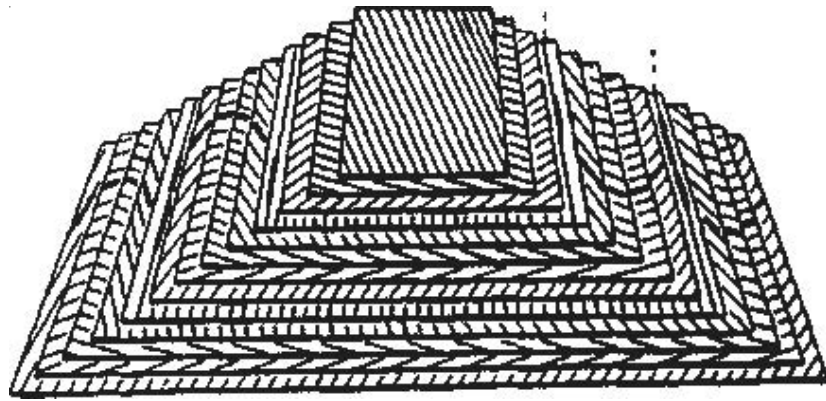


Fig. 1. Distorted stratified model.

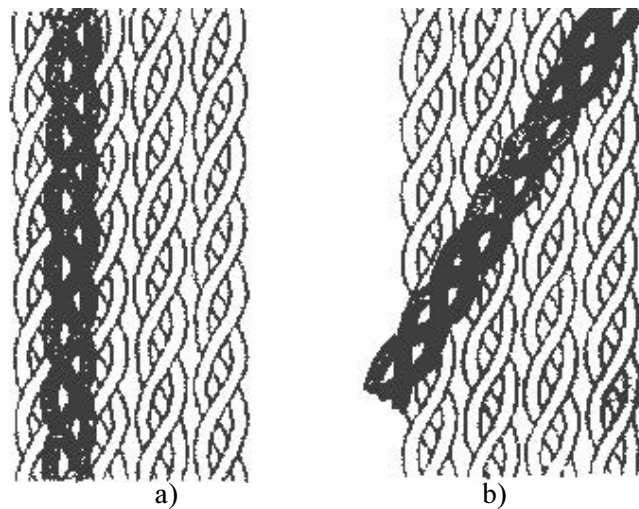


Fig.2. Possible relation between molecular constituent (a) and angular rotation (b) (Nevil model).

types is a total combination of fibrillar proteins structure, which have properties of liquid biological crystals.

The whole variety of the morphology of BT and human organs can be characterized from the united optico-crystal positions - the process of conversion of lazer irradiation parameters by total combination of optically uniaxial biological crystals.

On the basis of information concerning to BT morphological structure the following model is

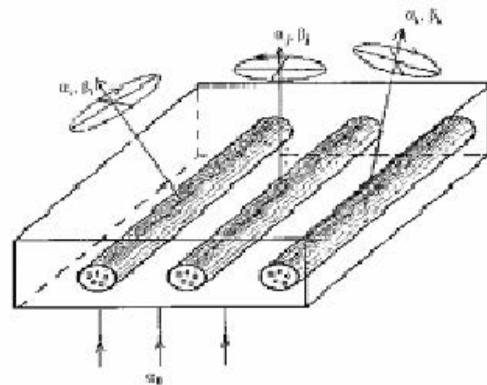
suggested. Biological tissue consists of two phases: amorphous and optically anisotropic, which in its turn consists of two level of organization - crystal and architechtonic.

Coaxial fibrils, that form collagenous elastin and myosin organic fibres can be attributed to the crystal level of BT organization.

Thus, muscular tissue is spatially regulated system of protein fibers which consist of optically isotropic actin and anisotropic myosin.



a)



b)

Fig. 3. Layer of human muscular tissue (a) and its optic model (b). α_0 - polarization azymuth of probing lazer wave; α_r, β_r - azymuth and elliticity of polarization of image points.

On the basis of aforesaid, we suggest the complex of lazer polarimetric methods [2, 3, 6, 7] to diagnose AID of the myocardium.

Let us consider the possibilities of ACI diagnostics and carrying out differential diagnostics with adjacent pathology - chronic ischemia heart disease (CIHD) on the example of veivlet-analysis of the fractal structure map ellipticity of polarization of lazer images of the human myocardium.

It is known that distribution of polarization ellipticity $\beta(x)$ can be arranged in line by means of veivlet-function $\psi_{ab}(x) = \psi(ax-b)$, that is made up by displacement b and dimensions $-a$ [7]:

$$\beta(x) = \sum_{a,b=-\infty}^{\infty} C_{ab} \Psi_{ab}(x) \quad (1)$$

Coefficients of such disorder are determined by the following manner:

$$C_{ab} = \int \beta(x) \Psi_{ab}(x) dx \quad (2)$$

The result of the veivlet-transformations (1, 2) of one-dimensional distribution $\beta(x)$ is two-dimensional five of coefficients $W\beta(a,b)$, which are defined according to the following ratio:

$$W(a,b) = \frac{1}{|a|^{1/2}} \int_{-\infty}^{+\infty} f(\beta) \Psi\left(\frac{x-b}{a}\right) dx \quad (3)$$

We used MHAT - function - the second derivative of Gausov function [6] as a veivlet-function.

To evaluate distribution $W\alpha(a,b=1,2,\dots,m)$ at different scales of α veivlet-function ψ total combination of their statistical moments 1 - 4-th orders [3] was calculated:

$$M_1 = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m |W_i|, \quad M_2 = \sqrt{\frac{1}{m} \sum_{i=1}^m W_i^2}, \quad M_3 = \frac{1}{M_2} \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m W_i^3, \quad M_4 = \frac{1}{M_2} \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m W_i^4. \quad (4)$$

As a result, calculation (ratio 1-3) of two-dimensional totality of veivlet-coefficients of lachk - line of icseles of light-sensitive digital camera ground (fig. 4) was carried out.

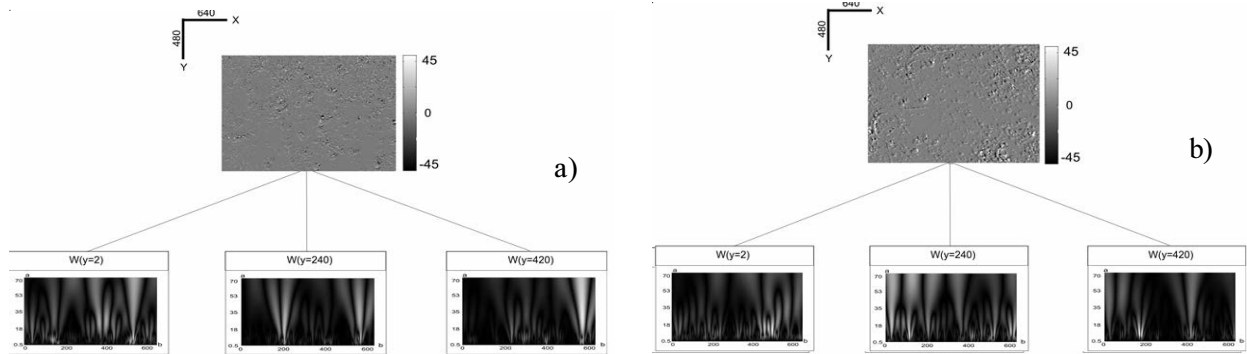


Fig. 4. Distributional of veivlet-coefficients $W(a_{min}; b=k1 \div km)$ of polarization map ellipticity $\beta(m \times n)$ of polarization of myocardium lazer images at AIC (a) and CIHD (b) for different lines CCD-camera ($k=2; k=240; k=420$).

Then we determined logarithmic dependencies of distributions power spectral $\log J(W) - \log(d^{-1})$ on three scales ($a_{min}=2\mu m; a_{min}=10\mu m; a_{min}=30\mu m$)

MHAT-veivletof polarizational map lazer images of myocardium layers of the dead due to ACI (fig.5a) and CIHD (fig. 5b).

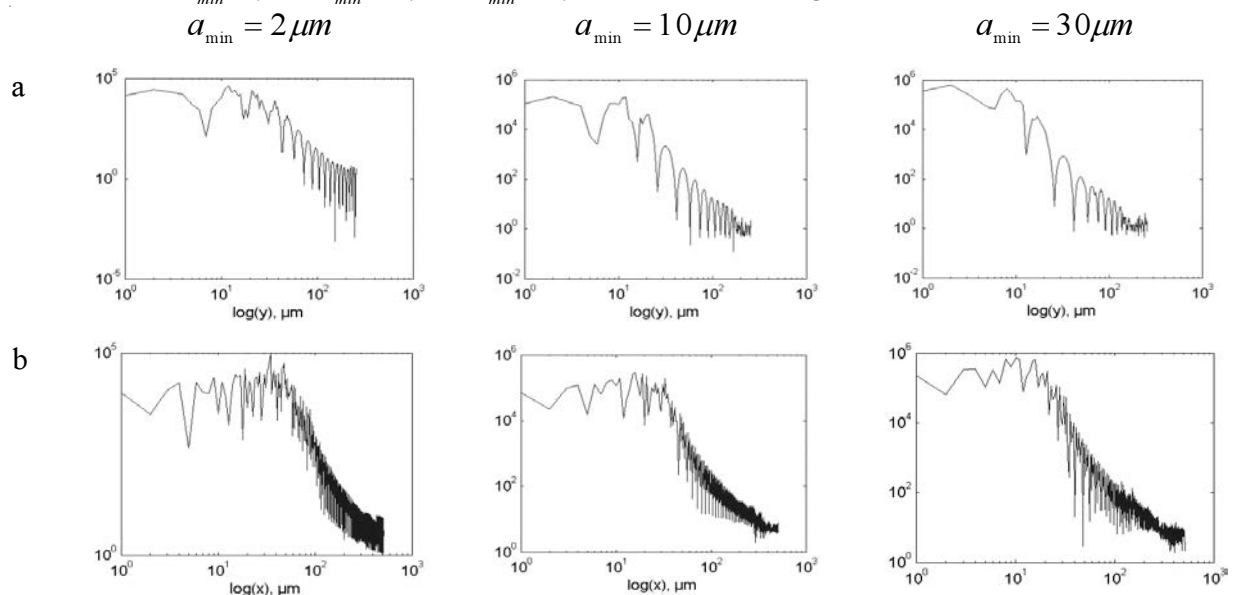


Fig. 5. Logarithmic dependencies $\log J(W) - \log(d^{-1})$ of spectral power of veivlet-coefficient distributions $W[(a_{min} = 2\mu m; 10\mu m; 30\mu m); b=k1 \div km]$ of polarizational chart of polarization ellipticity of the myocardium lazer images of both groups.

From the data obtained it is seen that logarithmic dependencies of spectral power of veivlet-coefficient distributions of polarizational chart of polarization ellipticity of the myocardium sections of both groups are individual for each of MHAT - veivlet.

The revealed peculiarities of homogenous structure of veivlet-coefficient distributions of lazer images polarizational maps of myocardium tissues sections, to our mind, are connected with chaotic state of phase displacements, which occur at the

expense of birefringent changes of polycrystal myosin fibrillar structures in case of ACI on middle ($a_{min}=10\mu m$;) and large ($a_{min}=30\mu m$;) scales MHAT - veivlet.

Objectively such process is characterized by values and ranges of changes of statistical moments changes of 1-4 thorders of logarithmic dependencies $\log(J(W))-\log(d^{-1})$ at different scales of MHAT - veivlet (table 1).

Table 1

Statistical moments of the 1-4th orders of logarithmic distributions spectra of pluralities capacity of veivlet coefficients of polarization charts of polarization ellipticity of myocardium sections lazer images of both groups

Chronic ischemic heart disease			Acute coronary insufficiency		
a_{min}	M_j		a_{min}	M_j	
$a_{min}=2\mu m$	M_1	$0,76 \pm 0,005$	$a_{min}=2\mu m$	M_1	$0,65 \pm 0,0042$
	M_2	$0,18 \pm 0,002$		M_2	$0,24 \pm 0,003$
	M_3	$1,08 \pm 0,0032$		M_3	$7,14 \pm 0,0049$
	M_4	$1,32 \pm 0,0033$		M_4	$10,72 \pm 0,005$
$a_{min}=10\mu m$	M_j		$a_{min}=10\mu m$	M_j	
	M_1	$0,68 \pm 0,0048$		M_1	$0,59 \pm 0,004$
	M_2	$0,23 \pm 0,0034$		M_2	$0,27 \pm 0,0038$
	M_3	$0,89 \pm 0,003$		M_3	$4,17 \pm 0,0043$
$a_{min}=30\mu m$	M_j		$a_{min}=30\mu m$	M_j	
	M_1	$0,57 \pm 0,0038$		M_1	$0,53 \pm 0,003$
	M_2	$0,29 \pm 0,004$		M_2	$0,33 \pm 0,0049$
	M_3	$0,71 \pm 0,0029$		M_3	$1,45 \pm 0,0038$
	M_4	$0,98 \pm 0,003$	M_4	$2,73 \pm 0,0038$	

$P \leq 0,005$

Comparative analysis of statistical structure of logarithmic dependencies of veivlet-coefficients' distributions of polarizational maps of ellipticity $\beta(m \times n)$ of lazer images of myocardium tissue sections of the dead due to ACI and CIHD has revealed considerable values of statistical moments of the 3th and 4th orders of logarithmic dependencies of spectra capacity distributions $W_{[(a_{min}=2\mu m; 10\mu m; 30\mu m); b=kl-km]}$ (β) on all scales of MHAT-veivlet.

Conclusions

1. Lazerpolarimetric methods of studying human biotissue structure are the most prospective among the whole range of polarizational investigations today.

2. An increase of index of birefringent partial myosin crystals regulated according to the optic axes directions is revealed due to ischemia conditions. Moreover, such transformation of polycrystal structure starts from small dimensions of the structural elements of polycrystal myocardium network.

3. Polarizational index increase of birefringent partial myosin crystals is manifested in the formation

of compound asymmetric distributions of ellipticity of polarization of the corresponding myocardium lazer images, having prospects of the subsequent introduction of the given method into practice for the diagnostics improvement of acute coronary insufficiency.

4. This method is efficient for carrying out differential diagnostics of the pathological processes.

Literature. 1. Богомолов Д. В. и др. Новые критерии для диагностики скоропостижной сердечной смерти в судебной медицине // Судебно-медицинская экспертиза. - 2007. - Т. 50. - №. 4. - С. 16-19. 2. Ванчуляк О. Я. Вейвлет-анализ фрактальной структуры мап еліптичності поляризації лазерних зображень міокарда для діагностики гострої коронарної недостатності / О. Я. Ванчуляк // Збірник наукових праць співробітників НМАПО імені П. Л. Шупика. - Випуск 21, Книга 3. - 2012. - С. 470-476. 3. Ванчуляк О. Я. Кореляційний аналіз поляризаційно-неоднорідних лазерних зображень двоприменезаломлюючих структур міокарда для діагностики гострої коронарної недостатності / О. Я. Ванчуляк // Судово-медична експертиза. - 2012. - № 6. - С. 30-33. 4. Порсуків Э. А. Современные морфологические критерии внезапной сердечной смерти // Суд. мед. эксперт. - 2009. - №. 4. - С. 7-11. 5. Тучин В. В. Оптика биологических тканей. Методы рассеяния света в медицинской диагностике / В. В. Тучин. - М. : ФИЗМАТЛИТ, 2012. - 811 с. 6. Optical Measurements: Polarization and

Coherence of Light Fields / O.V. Angelsky, V.T. Bachinskiy, T.M. Boichuk, A.G. Ushenko [et all.] // in the book "Modern Metrology Concerns" edited by Luigi Cocco - ISBN 978-953-51-0584-8 - InTech, May 5, 2012 - 469p; P. 263-316.
7.Evolution of Statistic Moments of 2D-Distributions of Biological Liquid Crystal Net Mueller Matrix Elements in the Process of Their Birefringent Structure Changes / A. G. Ushenko, I. Z. Misevich, V. B. Istratiy [at all] // Advances in Optical Technologies. - 2010. - Vol. 2010. - Article ID 423145.

СУЧАСНІ ОПТИЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ В ДІАГНОСТИЦІ ІШЕМІЧНИХ ПРОЦЕСІВ МІОКАРДА

В.Д. Мішалов¹, С.В. Козлов⁴, І.В. Іркін¹, А.О. Гаврилюк³, І.А. Федотова²

Резюме. Робота присвячена аналізу існуючих поляризаційних методів дослідження тканин організму та визначення ефективності використання лазерних поляризаційних методик дослідження ішемічних уражень, на прикладі гострої ішемії міокарда.

Ключові слова: лазерна поляриметрія, міокард, ішемія.

СОВРЕМЕННЫЕ ОПТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ МИОКАРДА

В.Д. Мишалов¹, С.В. Козлов⁴, И.В. Иркин¹, А.О. Гаврилюк³, И.А. Федотова²

Резюме. Работа посвящена анализу существующих поляризационных методов исследования тканей организма и определению эффективности использования лазерных поляризационных методик исследования ишемических поражений, на примере острой ишемии миокарда.

Ключевые слова: лазерная поляриметрия, миокард, ишемия.

1Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика,

2Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца

3Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова

4Днепропетровская медицинская академия

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.76-81.

Надійшла до редакції 05.11.2014

Рецензент – проф. В.Т.Бачинський

© В.Д. Мишалов, С.В. Козлов, И.В. Иркин, А.О. Гаврилюк, И.А. Федотова, 2014

УДК 612.339:[616.37-022.2-06.(616.36+616.61)-088.6-02].092.9

І.К. Морар,
В.Ю. Бодяка,
Л.С. Андреева*,
В.В. Шульгіна,
В.Д. Делей

РОЛЬ ВНУТРІШНЬОЧЕРЕВНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В РОЗВИТКУ ПЕЧІНКОВО- НИРКОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЗА ГОСТРОГО ДЕСТРУКТИВНОГО ПАНКРЕАТИТУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці,
Хмельницька обласна дитяча лікарня*

Ключові слова: гострий деструктивний панкреатит, внутрішньочеревна гіпертензія, печінково-ниркова дисфункція.

Резюме. Представлено результати експериментального дослідження впливу внутрішньочеревної гіпертензії на динаміку біохімічних показників сироватки крові після моделювання гострого деструктивного панкреатиту. Отримані результати дослідження свідчать, що створена внутрішньочеревна гіпертензія призводить до вірогідного зростання рівня трансаміназ, сечовини та креатиніну сироватки крові. Це доводить безпосередній негативний вплив зростаючого внутрішньочеревного тиску за гострого деструктивного панкреатиту на розвиток печінково-ниркової дисфункції, яка значно ускладнює перебіг даного захворювання.

Вступ

Не дивлячись на значний розвиток сучасної медицини гострий деструктивний панкреатит (ГДП) продовжує залишатися найактуальнішою та остаточно не вирішеною проблемою абдомінальної хірургії [1, 6].

У значній частині хворих на ГДП вже в перші три доби від початку захворювання розвивається органна дисфункція, що є основною причиною летальних наслідків у ці терміни перебігу хвороби. Проведені дослідження свідчать, що при різних формах панкреонекрозу реєструється зростання рівня внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) у 97% випадків, а у 84,2% - має місце внутрішньочеревна гіпертензія (ВЧГ), яка значно ускладнює перебіг захворювання та є однією з причин розвитку поліорганної недостатності [2, 7, 8].

Існуючі експериментальні та клінічні дослідження, які доводять негативний вплив зростаючого рівня ВЧТ на функціонування різних органів та систем, не мають чітких відповідей на всі питання, особливо тих, що стосуються перебігу ГДП.

Дослідження впливу зростаючого ВЧТ на динаміку біохімічних показників крові після моделювання ГДП дасть змогу краще зрозуміти клінічну важливість даного ускладнення.

Мета дослідження

Дослідити біохімічні показники сироватки крові за дії різних величин внутрішньочеревного

тиску після моделювання гострого деструктивного панкреатиту.

Матеріал і методи

Експеримент виконано на статевозрілих нелінійних щурах середнього віку обох статей, масою не менше 180 г, яким було змодельовано ГДП шляхом уведення 10% розчину хлористого кальцію в тканину підшлункової залози [3, 5].

Рівень ВЧТ підвищували шляхом уведення в черевну порожнину латексного контейнера з певною кількістю фурациліну [4].

Всі дослідні тварини розподілені на дві групи порівняння та основну. Групу порівняння склали 21 тварина, яким було уведено в черевну порожнину порожній латексний контейнер, тобто рівень ВЧТ не підвищували. Основну групу склали 48 тварин, які залежно від величини ВЧТ були розподілені на дві підгрупи. Рівень ВЧТ тварини першої підгрупи становив 6 mmHg, а другої - 12 mmHg.

Хірургічні втручання проводилися в умовах виварію Буковинського державного медичного університету, відповідно до національних вимог "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2011), які узгоджені з положенням "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985).

Евтаназію щурів здійснювали згідно з етичними стандартами та діючими рекомендаціями, у

стані глибокого наркозу, шляхом уведення надлишкової кількості наркотичного препарату, згідно із законом України № 3447-1 від 21.02.2006 р. "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Забір біологічного матеріалу проводили на 12-ту, 18-ту та 24-ту години після моделювання ГДП, під загальним в/м знеболенням (розчин хлоралгідрату 200-250 мг/кг) з дотриманням правил асептики. Забір крові проводили із нижньої порожнистої вени після виконання лапаротомії.

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проводили на персональному комп'ютері з використанням електронних таблиць Microsoft Excel. Перевірку нормальності розподілу даних у вибірках проводили шляхом застосування критеріїв Shapiro-Wilk. Для порівняльного аналізу, при нормальному розподіленні незалежних груп застосовували критерій (t)

Стьюдента. У разі ненормального розподілення неперервних перемінних використовували критерій Манна-Уїтні (U-тест). Розбіжності отриманих результатів вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях, де p - рівень значущості.

Обговорення результатів дослідження

Наведені результати дослідження в таблиці 1 свідчать про вірогідне зростання рівня аспаратамінотрансферази (АсАТ) сироватки крові в другій підгрупі основної групи впродовж усього терміну дослідження, а також у першій - на 12-ту годину спостереження. На 24-ту годину спостереження у другій підгрупі основної групи, а також у групі порівняння, відмічається вірогідне зростання рівня АсАТ сироватки крові, проти показників 12-ї.

Таблиця 1

Аспаратамінотрансфераза сироватки крові після моделювання гострого деструктивного панкреатиту та створення внутрішньочеревної гіпертензії, у різні терміни спостереження ($M \pm m$), Од/л

Дослідна група тварин		Термін після моделювання ГДП, години		
		12	18	24
Порівняння n=7		151,57 ± 7,93	162,71 ± 8,02	176,71 ± 7,1 *
Основна	Перша підгрупа n=8	179,38 ± 8,66 p<0,05	189,25 ± 8,45 p>0,05	198,88 ± 8,96 p>0,05
	Друга підгрупа n=8	194,13 ± 7,16 p<0,01; p ₁ >0,05	209,75 ± 6,32 p<0,01; p ₁ >0,05	225,63 ± 6,41 * p<0,001; p ₁ <0,05

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p – відносно групи порівняння відповідного терміну; 3. p₁ – відносно першої підгрупи основної групи відповідного терміну; 4. * – вірогідно проти показників 12-ї години спостереження відповідної підгрупи тварин

Аналізуючи результати дослідження, наведені в табл. 2, слід зазначити, що створена ВЧГ після моделювання ГДП призводить до зростання рівня аланінамінотрансферази (АлАТ) сироватки крові впродовж усього терміну дослідження,

проте вірогідні показники тільки в другій підгрупі тварин, а також у першій - на 24-ту годину спостереження. У другій підгрупі основної групи, на 24-ту годину спостереження відмічається вірогідне зростання рівня АлАТ сироватки крові, проти показників 12-ї.

Таблиця 2

Аланінамінотрансфераза сироватки крові після моделювання гострого деструктивного панкреатиту та створення внутрішньочеревної гіпертензії, у різні терміни спостереження ($M \pm m$), Од/л

Дослідна група тварин		Термін після моделювання ГДП, години		
		12	18	24
Порівняння n=7		124,14 ± 10,27	134,86 ± 8,46	146,57 ± 7,68
Основна	Перша підгрупа n=8	141,38 ± 11,43 p>0,05	154,25 ± 9,48 p>0,05	171,13 ± 6,62 p<0,05
	Друга підгрупа n=8	156,13 ± 8,41 p<0,05; p ₁ >0,05	179,75 ± 11,17 p<0,05; p ₁ >0,05	196,63 ± 8,55 * p<0,01; p ₁ <0,05

Примітки: 1. n – кількість спостережень; 2. p – відносно групи порівняння відповідного терміну; 3. p₁ – відносно першої підгрупи основної групи відповідного терміну; 4. * – вірогідно проти показників 12-ї години спостереження відповідної підгрупи тварин

Оцінюючи результати досліджень наведені в табл. 3 слід відмітити вірогідне зростання рівня сечовини сироватки крові в другій підгрупі основної групи. Упродовж всього терміну дослідження відмічається зростання показників сечовини в першій підгрупі основної групи тварин, але динаміка їх проти групи порівняння невірогідна. Впродовж однієї доби, проти показників 12-ї години, спостерігається вірогідне зростання рівня сечовини в першій підгрупі основної групи.

Аналізуючи наведені в табл. 4 результати дос-

лідження динаміки креатиніну сироватки крові, слід відмітити вірогідне зростання його показників у другій підгрупі основної групи впродовж усього терміну спостереження. Слід зазначити вірогідну динаміку зростання показників першої підгрупи основної групи на 24-ту годину спостереження. У всіх дослідних групах тварин на 24-ту годину спостереження відмічається вірогідне зростання рівня креатиніну, проти показників 12-ї.

Підсумовуючи результати проведеного дос-

Таблиця 3

Сечовина сироватки крові після моделювання гострого деструктивного панкреатиту та створення внутрішньочеревної гіпертензії, у різні терміни спостереження (M±m), ммоль/л

Дослідна група тварин		Термін після моделювання ГДП, години		
		12	18	24
Порівняння n=7		124,14 ± 10,27	134,86 ± 8,46	146,57 ± 7,68
Основна	Перша підгрупа n=8	141,38 ± 11,43 p>0,05	154,25 ± 9,48 p>0,05	171,13 ± 6,62 p<0,05
	Друга підгрупа n=8	156,13 ± 8,41 p<0,05; p ₁ >0,05	179,75 ± 11,17 p<0,05; p ₁ >0,05	196,63 ± 8,55 * p<0,01; p ₁ <0,05

Примітки: 1. n - кількість спостережень; 2. p - відносно групи порівняння відповідного терміну; 3. p₁ - відносно першої підгрупи основної групи відповідного терміну; 4. * - вірогідно проти показників 12-ї години спостереження відповідної підгрупи тварин

Таблиця 4

Креатинін сироватки крові за умови моделювання гострого деструктивного панкреатиту та створення внутрішньочеревної гіпертензії, у різні терміни спостереження (M±m), мкмоль/л

Дослідна група тварин		Термін після моделювання ГДП, години		
		12	18	24
Порівняння n=7		10,64 ± 0,61	11,07 ± 0,65	12,33 ± 0,75
Основна	Перша підгрупа n=8	11,59 ± 0,56 p>0,05	12,35 ± 0,66 p>0,05	14,15 ± 0,58 * p>0,05
	Друга підгрупа n=8	13,11 ± 0,83 p<0,05; p ₁ >0,05	13,75 ± 0,67 p<0,05; p ₁ >0,05	15,19 ± 0,83 p<0,05; p ₁ >0,05

Примітки: 1. n - кількість спостережень; 2. p - відносно групи порівняння відповідного терміну; 3. p₁ - відносно першої підгрупи основної групи відповідного терміну; 4. * - вірогідно проти показників 12-ї години спостереження відповідної підгрупи тварин

лідження слід зазначити, що зростання рівня ВЧГ до 12 mmHg, після моделювання ГДП, впродовж однієї доби призводить до вірогідного зростання рівня трансаміназ, сечовини та креатиніну сироватки крові. Це свідчить про безпосередній негативний вплив ВЧГ на розвиток печінково-ниркової дисфункції за гострого деструктивного панкреатиту. Також, значний негативний вплив має тривалість ВЧГ, оскільки відмічено вірогідне зростання рівня трансаміназ, сечовини та креатиніну сироватки крові на 24-ту годину спостереження, проти показників 12-ї.

Висновок

Створена внутрішньочеревна гіпертензія після моделювання гострого деструктивного панкреатиту впродовж однієї доби призводить до розвитку печінково-ниркової дисфункції, яка лабораторно проявляється вірогідним зростанням рівня трансаміназ, сечовини та креатиніну сироватки крові.

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне вивчити рівень трансаміназ, сечовини та креатиніну сироватки крові

у хворих на ГДП, залежно від величини ВЧТ.

Література. 1. Ганжий В.В. Современные возможности прогнозирования и диагностики некротической формы панкреатита (обзор) / В.В. Ганжий, И.П. Колесник, Н.А. Ярешко // Укр. ж. хірургії. - 2011. - № 5 (14). - С. 220-227. 2. Забелин М.В. Синдром внутрибрюшной гипертензии в неотложной абдоминальной хирургии : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук: спец. 14.01.17 "Хирургия" / М.В. Забелин. - Москва, 2010. - 46 с. 3. Івашук О.І. Морфологічне та біохімічне обґрунтування деяких способів моделювання гострого деструктивного панкреатиту на дрібних лабораторних тваринах / О.І. Івашук, І.С. Давиденко, І.К. Морар // Клін. та експерим. патол. - 2011. - Т. X, № 4 (38). - С. 40-45. 4. Патент України на корисну модель 62782, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання внутрішньочеревної гіпертензії на дрібних лабораторних тваринах / Бодяка В.Ю.; заявник та патенто власник Бодяка Володимир Юрійович. - № у 2011 03501 заявл. 24.03.11; опубл. 12.09.11, Бюл. № 17. 5. Патент України на корисну модель 74392, МПК G 09 B 23/28. Спосіб моделювання гострого деструктивного панкреатиту на дрібних лабораторних тваринах / Морар І.К.; заявник та патенто власник Морар Ігор Калинович. - № у 2012 04485 заявл. 09.04.12; опубл. 25.10.12, Бюл. № 20. 6. Плегуча О.М. Деструктивний панкреатит: основи комплексного лікування / Плегуча О.М., Сидорчук Р.І., Плегуча М.Д.; Чернівці: БДМУ, 2008. - 260 с. (іл.). 7. Синдром інтраабдоминальної гіпертензії / [Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Подачин П.В. и др.]; под ред. В.С. Савельева. - Новосибирск: Сибирский успех, 2008: Партнеры Сибири, 2008. - 32 с., ил. 8. Brush K.A. Abdominal compartment syndrome: the pressure is on / K.A. Brush // Nursing. - 2007. - Vol. 31. - P. 37-40.

**РОЛЬ ВНУТРИБРЮШНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ В
РАЗВИТТІ ПЕЧЕНОЧНО-ПОЧЕЧНОЇ
ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ОСТРОМ ДЕСТРУКТИВНОМ
ПАНКРЕАТИТЕ В ЕКСПЕРИМЕНТЕ**

*І.К. Морар, В.Ю. Бодяка, Л.С. Андреева, В.В. Шульгіна,
В.Д. Делей*

Резюме. Представлено результати дослідження впливу внутрібрюшної гіпертензії на динаміку біохімічних показателів сироватки крові після моде-

лювання гострого деструктивного панкреатита.

Полученные результаты исследования указывают, что созданная внутрибрюшная гипертензия приводит к достоверному увеличению уровня трансаминаз, мочевины и креатинина сыворотки крови. Это доказывает непосредственное негативное влияние возрастающего внутрибрюшного давления при остром деструктивном панкреатите на развитие печеночно-почечной дисфункции, которая значительно усложняет протекание данного заболевания.

Ключевые слова: острый деструктивный панкреатит, внутрибрюшная гипертензия, печеночно-почечная недостаточность.

**THE ROLE OF INTRA-ABDOMINAL HYPERTENSION
IN THE DEVELOPMENT OF HEPATONEPHRIC
DYSFUNCTION IN CASE OF ACUTE DYSSTRUCTIVE
PANCREATITIS IN AN EXPERIMENT**

*I.K. Morar, V.Yu. Bodiaka, L.S. Andreyeva, V.V. Shulgina,
V.D. Delei*

Abstract. The authors present the results of experimental investigation of intra-abdominal hypertension influence on the dynamics of biochemical indices in the blood serum following the modelling of acute destructive pancreatitis. The obtained results of the research are the evidence that created intra-peritoneal hypertension results in a probable level increase of transaminases, urine and creatinine of the blood serum. This demonstrates direct negative influence of increasing intra-abdominal pressure according to acute destructive pancreatitis on the development of hepatonephric dysfunction that significantly complicates the clinical course of the disease.

Key words: acute destructive pancreatitis, intra-abdominal hypertension, hepatonephric dysfunction.

Bukovinian State Medical University, (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P.82-85.

Надійшла до редакції 05.12.2014

Рецензент – проф. І.В. Шкварковський

*© I.K. Morar, V.Yu. Bodiaka, L.S. Andreyeva, V.V. Shulgina,
V.D. Delei, 2014*

УДК 611.126-053.3

Н.П. ПентелейчукБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**МОРФОЛОГІЯ СУХОЖИЛКОВИХ СТРУН
ПЕРЕДСЕРДНО-ШЛУНОЧКОВИХ
КЛАПАНІВ СЕРЦЯ ДІТЕЙ ГРУДНОГО
ВІКУ В НОРМІ****Ключові слова:** сухожилкові
струни, передсердно-шлуночкові
клапани серця, діти грудного віку.

Резюме. Метою дослідження було вивчення морфологічної будови сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів серця дітей грудного віку з використанням макроскопічного, світлооптичного, гістохімічного та електронномікроскопічного методів. Матеріалом для дослідження послуговували 54 передсердно-шлуночкових клапанів серця грудних дітей (від 28-ї доби до 1 року), які померли від причин, не пов'язаних із патологією серцево-судинної системи. Нами встановлено, що сухожилкові струни починалися від верхівок соскоподібних м'язів та фіксувалися до стулок передсердно-шлуночкових клапанів до вільної, шлуночкової та базальної поверхонь. Найбільша кількість сухожилкових струн локалізувалась у задній стулці мітрального клапана. При з'єднанні зі стулкою клапана сухожилкові струни дітей грудного віку на своєму шляху галузилися на струни першого, другого та третього порядків дихотомічним способом. Тому до стулки клапана кріпилася значно більша кількість сухожилкових струн, ніж відходила від соскоподібних м'язів. Кількість сухожилкових струн прямопропорційно залежала від кількості соскоподібних м'язів - чим більше соскоподібних м'язів, тим більша кількість сухожилкових струн від них відходить. Дослідження виконані за допомогою світлової та електронної мікроскопії показали, що поверхня сухожилкових струн мітрального та тристулкового клапанів серця грудних дітей вкрита ендокардом, який складається із поверхневого шару ендотеліоцитів, що лежать на базальній мембрані. Під ендотелієм у складі сухожилкових струн дітей грудного віку локалізувався підендотеліальний шар ендокарда, в якому диференціювались тяжі еластичних волокон, що мали вигляд пухкої сітки. У проміжках між тонкими еластичними волокнами локалізувались товсті поодинокі та хаотично розташовані колагенові волокна. Волокнисті компоненти були оточені аморфним компонентом міжклітинної речовини. Основу сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів серця складали упорядковані, щільно упаковані, прямолінійно спрямовані пучки колагенових волокон, між якими розташовувались юні та зрілі фібробласти, фіброцити, що були найбільш чисельною групою клітин фібробластичного ряду, міофібробласти та кровоносні судини, які проникали аж до стулок передсердно-шлуночкових клапанів серця. Отже, сухожилкові струни передсердно-шлуночкових клапанів серця дітей до одного року належать до сухожилкових струн фіброзного типу.

Вступ

Важко переоцінити роль серцево-судинної системи в життєдіяльності організму, а також у розвитку різних патологічних процесів [5, 3]. Клапанний апарат серця (КАС) дітей нині досить часто є об'єктом оперативних втручань. Незважаючи на значні успіхи в лікуванні патології серцево-судинної системи, без оперативного лікування 55-70 % дітей з вадами серця помирає на першому році життя [4, 2]. Це можна пояснити

тим, що низка питань щодо структурної організації КАС цілком не досліджені, існують протиріччя в поглядах науковців.

Зміна будови будь-якого з структурних компонентів КАС: стулок клапана, соскоподібних м'язів та сухожилкових струн може призвести до структурної реорганізації ендотелію та сполучнотканинних компонентів, порушення гемодинаміки, що в свою чергу може призвести до анатомічної зміни та патології КАС у цілому [1, 6]. Але на

жаль залишається достатньо дискутабельних питань пов'язаних з субмікроскопічною будовою та функцією сухожилкових струн (СС) передсердно-шлуночкових клапанів (ПШК) серця дітей грудного віку.

Тому знання анатомічних і морфологічних особливостей будови СС у нормі та при патології має важливе значення в кардіохірургії.

Мета дослідження

Встановити морфологічні особливості сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів серця дітей грудного віку в нормі.

Матеріал і методи

Дослідження сухожилкових струн мітрального та тристулкового клапанів були проведені на 54 передсердно-шлуночкових клапанах серця, взятих із сердець 27 дітей грудного віку (від 28-ї доби до 1 року), які померли від причин, не пов'язаних із патологією серцево-судинної системи.

Одержаний матеріал фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал зневоднювали та заливали в парафін і виготовляли серійні зрізи товщиною 10 мкм. Для вивчення сполучнотканинних і м'язових елементів СС, проводили їх фарбування методом Слінченко за стандартними методиками. Для електронно-мікроскопічного дослідження матеріал фіксували в 2,5 % розчині глутаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,3-7,4, приготовленому на

фосфатному буфері Міллоніга. Фіксований матеріал через 50-60 хвилин переносили у фосфатний буферний розчин і промивали протягом 20-30 хвилин. Постфіксацію матеріалу здійснювали 1 % розчином чотириоксиду осмію на буфері Міллоніга впродовж 60 хвилин, після чого проводили його дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол згідно загальноприйнятої методики (Карупу В.Я., 1984).

Ультратонкі зрізи, контрастували 1 % водним розчином ураланіцетату та цитратом свинцю згідно методу Рейнольда та вивчали ультраструктурні особливості в електронному мікроскопі ПЕМ - 125К.

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведеного макроскопічного дослідження ПШК серця дітей грудного віку нами було встановлено, що стулки мітрального клапана (МК) і тристулкового клапана (ТК) серця зв'язані з відповідними соскоподібними м'язами (СМ) за допомогою СС, які мали вигляд тонких фіброзних ниток.

Сухожилкові струни зазвичай починалися від верхівок соскоподібних м'язів (СМ) та фіксуються до стулок передсердно-шлуночкових клапанів (ПШК). Більша частина (58 %) сухожилкових струн, що брали початок від СМ, кріпилися до вільного краю стулок ПШК серця. 30 % СС, що брали початок від СМ, кріпилися до шлуночкової поверхні стулок (рис. 1).

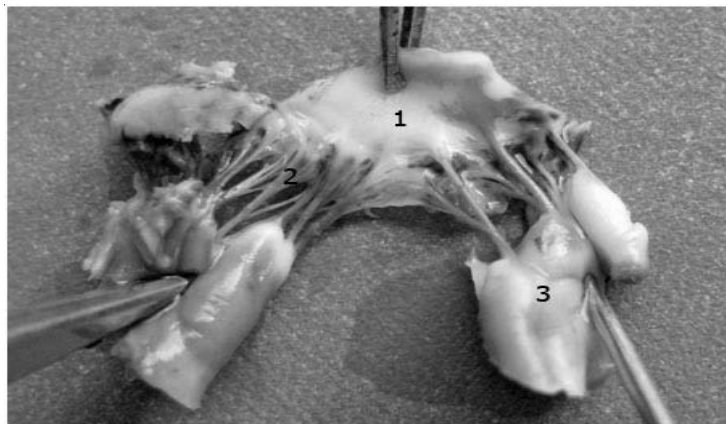


Рис. 1. Фрагмент клапанного апарату серця тристулкового клапана грудної дитини, 1місяць 9 днів.

Макропрепарат. 1 - стулка клапана; 2 - сухожилкові струни; 3 - соскоподібний м'яз.

Fig. 1. Fragment of the heart valve apparatus of the infant tricuspid valve (1 month and 9 days). Macrosample.

1 - valve cusp; 2 - tendinous cords; 3 - papillary muscle

Зустрічалися поодинокі СС, які кріпилися до базальної частини шлуночкової поверхні стулок клапана. Вони прикріплювалися до стулки приблизно на 2 мм від ділянки фіброзного кільця.

Також у серцях дітей грудного віку спостерігалось 12 % СС, які фіксувалися, як до вільного краю, так і до шлуночкової поверхні стулки одночасно.

На основі макроскопічного дослідження сердець дітей грудного віку встановлено, що при з'єднанні зі стулкою клапана СС на своєму шляху галузилися на струни першого, другого порядку та третього порядків розсипним або дихотомічним способом. Тому до стулки клапана кріпилася значно більша кількість СС, ніж відходила від СМ.

Кількість СС прямопропорційно залежала від кількості СМ - чим більше СМ, тим більша кількість СС від них відходить. При малій кількості СМ спостерігалось зменшення кількості СС.

У результаті проведених досліджень було відмічено, що у лівому шлуночку серця дітей грудного віку від переднього СМ до передньої стулки МК відходило, в середньому, $4,9 \pm 0,995$ СС першого порядку; СС другого порядку в середньому налічувалося $14,9 \pm 1,029$; СС третього порядку в середньому налічувалося $23,0 \pm 0,831$. СС першого порядку, що йшли від заднього СМ до задньої стулки МК, у середньому налічувалося $6,4 \pm 0,932$; СС другого порядку в середньому налічувалося $23,0 \pm 0,831$; СС третього порядку в середньому налічувалося $38,2 \pm 0,714$.

У правому шлуночку серця від переднього СМ до передньої стулки ТК відходило в середньому $2,0 \pm 0,743$ СС першого порядку; СС порядку в середньому налічувалося $14,4 \pm 0,932$; СС третього порядку в середньому налічувалося $20,6 \pm 1,037$. СС першого порядку, що йшли від заднього СМ до задньої стулки ТК у середньому налічувалося $3,2 \pm 0,714$; СС другого порядку в середньому налічувалося $6,4 \pm 0,932$; СС третього порядку в середньому налічувалося $13,4 \pm 0,932$. Кількість СС першого порядку, що відходили від перегородкового СМ до перегородкової стулки ТК, в середньому налічувалося $3,8 \pm 0,031$; СС другого порядку в середньому налічувалося $0,9 \pm 0,830$; СС третього порядку в середньому налічувалося $17,0 \pm 0,830$.

При вивченні довжини СС МК серця дітей грудного віку встановлено, що довжина СС першого порядку, що йшли до передньої стулки, у середньому складала - $3,5 \pm 1,333$ мм; довжина сухожилкових струн, що йшли до задньої стулки - $3,17 \pm 1,341$ мм.

У ТК довжина СС першого порядку, що йшли до передньої стулки, у середньому складала - $4,0 \pm 1,313$ мм; довжини сухожилкових струн, що йшли до задньої стулки - $4,0 \pm 1,339$ мм; довжина сухожилкових струн, що йшли до перегородкової стулки - $3,33 \pm 1,269$ мм.

Дослідження виконані за допомогою світлової мікроскопії показали, що поверхня СС мітрального та тристулкового клапанів серця грудних дітей вкрита ендотелієм, який складається із поверхневого шару ендотеліоцитів, що лежать на базальній мембрані.

Дослідження виконані за допомогою електронної мікроскопії показали, що ендотеліоцити мали полігональну форму, нерівні хвилясті краї. У центрі клітини розташовувалось одне ядро, яке займало майже весь об'єм клітини і містило

маргінально розташований гетерохроматин. Також на люмінальній поверхні клітини спостерігалися поодинокі мікрроворсинки.

При світловій мікроскопії під ендотелієм у складі СС дітей грудного віку спостерігали підендотеліальний шар ендокарда, у якому диференціювалися тяжі еластичних волокон, що мали вигляд пухкої сітки.

Дослідження виконані за допомогою електронної мікроскопії показали, що у проміжках між еластичними волокнами локалізувалися тонкі поодинокі та хаотично розташовані колагенові волокна. Волокнисті компоненти були оточені аморфним компонентом міжклітинної речовини.

При світлооптичному дослідженні сухожилкових струн ПШК серця грудних дітей встановлено, що основу СС складає щільна оформлена волокниста сполучна тканина, яка представлена упорядкованими, щільно упакованими, прямолінійно спрямованими пучками колагенових волокон у складі міжклітинної речовини (рис. 2).

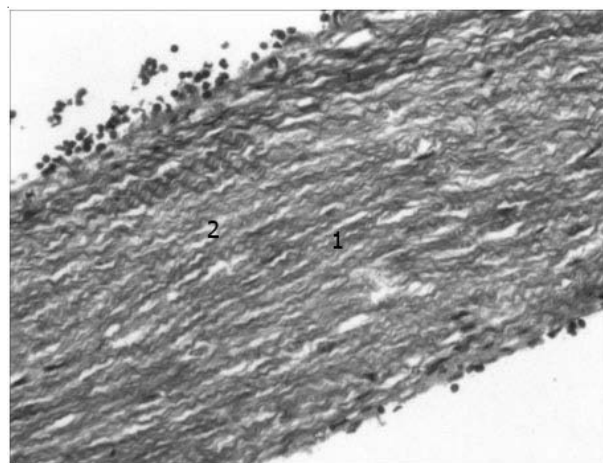


Рис. 2. Поздовжній зріз сухожилкової струни мітрального клапана грудної дитини, 3 місяць. Забарвлення за методом Слінченко. Мікрофотографія. Зб.: об. 20х, ок. 10х:

1 - пучки колагенових волокон; 2 - клітини фібробластичного ряду.

Fig. 2. Longitudinal cut of a tendinous cord of the infant mitral valve (3 months). Stained by Slinchenko's technique. Microphoto. Magnification: lens 20x, eyepiece. 10x: 1 - bundles of collagen fibers; 2 - cells of the fibroblastic range

На гістологічних препаратах колагенові волокна орієнтовані лінійно, у відповідності до розташування клітин фібробластичного ряду.

При електронній мікроскопії колагенові волокна диференціювались у вигляді тонких видовжених ниток із чіткими контурами. Волокна мали паралельну орієнтацію, з відносно вираженою поперечною посмугованістю. В проміжках між колагеновими волокнами у невеликій кількості візуалізувалися клітини фібробластичного ряду (рис. 3).

При електронно-мікроскопічному дослідженні СС дітей грудного віку, встановлено, що в їх складі між пучками колагенових волокон в аморфній речовині траплялися молоді фібробласти, зрілі фібробласти та фіброцити.

Молоді фібробласти мали видовжену або овальну форму з невеликою кількістю відростків. Майже весь вміст клітини займало велике,

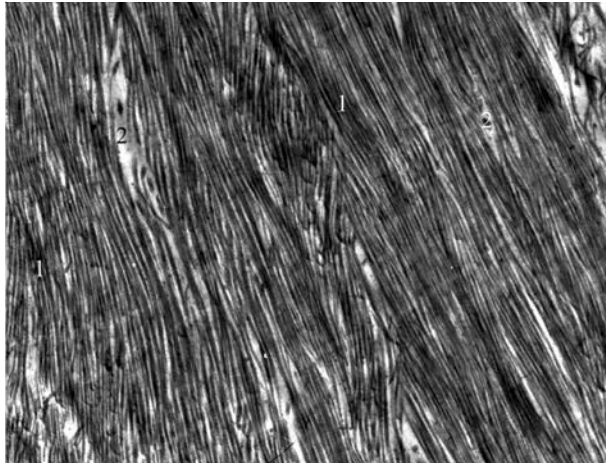


Рис. 3. Ультрамікроскопічна будова основи сухожилкової струни тристулкового клапана грудної дитини. Зб. x 8000: 1 - паралельно орієнтовані колагенові волокна; 2 - клітини фібробластичного ряду в складі сполучної тканини.

Fig. 3. Ultramicroscopic structure of the tendinous cord base of the infant tricuspid valve. Magnification x 8000: 1 - parallel oriented collagen fibers; 2 - cells of the fibroblastic range in the structure of the connective tissue

Вони розташовувалися паралельно волокнам і поверхні струни

Зрілі фібробласти містили велике, овальної форми світле ядро, в якому рівномірно розподілений дрібно розпилений хроматин. У цитоплазмі клітин візуалізувались усі органи загального призначення.

Фіброцити були найбільш чисельною групою клітин фібробластичного ряду, які пронизували всю товщу сухожилкових струн. Вони локалізувалися між пучками колагенових волокон в аморфній речовині струни. Клітини мали веретеноподібну форму з тонкими та довгими відростками. На поперечних зрізах СС клітини мали зірчасту форму, своїми відростками вони латерально контактували одні з одними.

Субмікроскопічні дослідження СС грудних дітей виявили у її складі клітини, цитоплазма яких містила елементи скоротливого апарату - міофібрили. Останні мали невпорядкований вигляд, між ними залягала незначна кількість мітохондрій. Дані клітини були розцінені як міофібробласти (рис. 5).

У гістологічних зрізах СС МК та ТК серця ді-

овальної форми, ядро, яке розташовувалося по центру клітини. Цитоплазма фібробластів містила велику кількість вільних рибосом, інші органи загального призначення були розвинуті слабо (рис. 4).

Зрілі фібробласти локалізувалися у аморфній речовині сухожилкових струн, між пучками колагенових волокон, пронизуючи всю товщу СС.

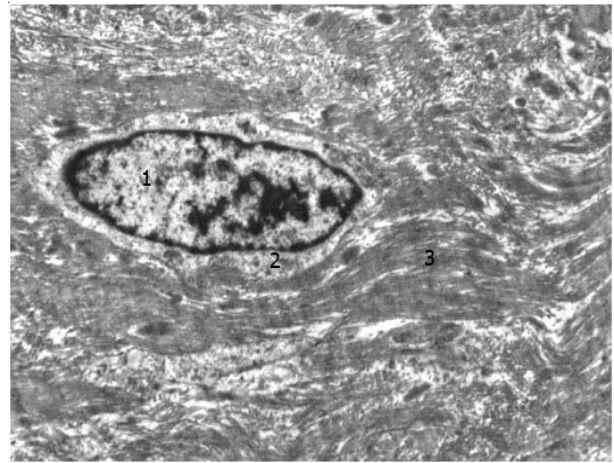


Рис. 4. Субмікроскопічна будова юного фібробласта сухожилкової струни мітрального клапана грудної дитини. Зб. x 6400: 1 - ядро юного фібробласта; 2 - вільні рибосоми в цитоплазмі юного фібробласта; 3 - пучки колагенових волокон.

Fig. 4. Submicroscopic structure of immature fibroblast of a tendinous cord of the infant mitral valve. Magnification x 6400: 1 - nucleus of the immature fibroblast; 2 - free ribosomes in the cytoplasm of immature fibroblast; 3 - bundles of collagen fibers

тей грудного віку у товщі СС спостерігалися кровоносні судини, проникнення яких у товщу струн між пучками колагенових волокон забезпечувалося за рахунок своєрідних інтерстиційних прошарків сполучної тканини, що мали вигляд тонких, хвилястих ліній з чіткою орієнтацією.

Частина кровоносних судин проникала у СС на досить значну відстань, деякі з них доходили аж до ступок ПШК і були локалізовані, як в центрі СС, так і по її периферії.

При світлооптичному дослідженні місця фіксації СС до СМ на верхівці СМ спостерігалися поздовжньо розташовані колагенові волокна, які чергувалися з серцевими м'язовими волокнами у вигляді напівкруглих тяжів та дугоподібних утворень пронизували пучки колагенових волокон (рис 6).

При субмікроскопічному дослідженні місця прикріплення СС до стулки було виявлено, що колагенові волокна втрачали свою чітку паралельну орієнтацію та локалізувалися досить хаотично.

В прошарках між пучками колагенових волокон залягала невелика кількість еластичних волокон і клітин фібробластичного ряду.

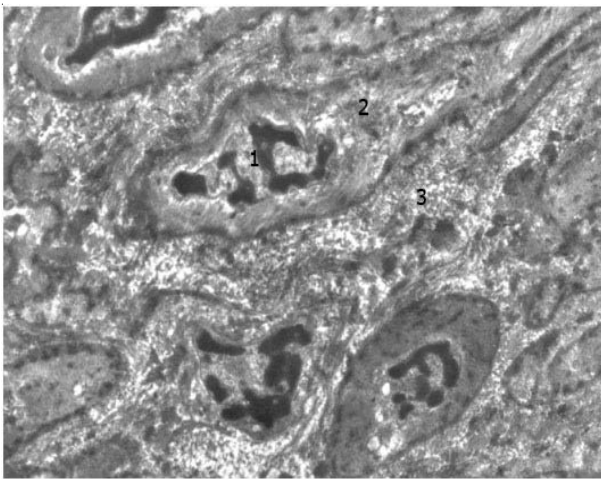


Рис. 5. Субмікроскопічна будова міофібробласта сухожилкової струни тристулкового клапана грудної дитини. Зб. х 4000: 1 - ядро міофібробласта; 2 - міофібрили в цитоплазмі міофібробласта; 3 - колагенові волокна.

Fig. 5. Myofibroblast submicroscopic structure of a tendinous cord of the infant tricuspid valve. Magnification x 4000: 1 - nucleus of myofibroblast; 2 - myofibrils in the cytoplasm of myofibroblast; 3 - collagen fibers

Висновки

Таким чином, результати дослідження СС ПШК серця показали, що СС дітей грудного віку зазвичай починалися від верхівок СМ і фіксувалися до стулок ПШК, а саме: до вільної, шлуночкової та базальної поверхонь стулок. Дослідження виконані за допомогою світлової і електронної мікроскопії показали, що основу СС складала щільна оформлена волокниста сполучна тканина, в якій між пучками колагенових волокон розташовувались юні та зрілі фібробласти, фіброцити, міофіброласти та кровоносні судини, які проникали аж до стулок передсердно-шлуночкових клапанів серця.

Отже, сухожилкові струни передсердно-шлуночкових клапанів серця дітей до одного року належать до сухожилкових струн фіброзного типу.

Перспективи подальших досліджень

Дані дослідження мають істотне значення і є морфологічною основою для оптимізації даних ультразвукового дослідження серця та є необхідні для удосконалення існуючих конструкцій протезів при операції протезування клапанів дітей грудного віку.

Література. 1. Кнышов Г.В. Кардиохирургия в Украине: прошлое, настоящее, будущее / Г.В. Кнышов // Серце і судини. - 2003. - № 1. - С. 8-14. 2. Майданник В.Г. Діагностика природжених пороків серця: сучасний стан і перспективи / В.Г. Майданник, М.В. Хайтович // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2010. - Т. 72, № 1. - С. 31-34. 3. Особенности строения клапанного аппарата сердца / В.А. Козлов, В.Ф. Шаторная, Е.С. Зозуля [и др.] // Вісн. морфол. - 2003. - Т. 9, № 2. - С. 163-165. 4. Підвисоцька Н.І. Прогнозування, клінікогенетична характеристика та шляхи

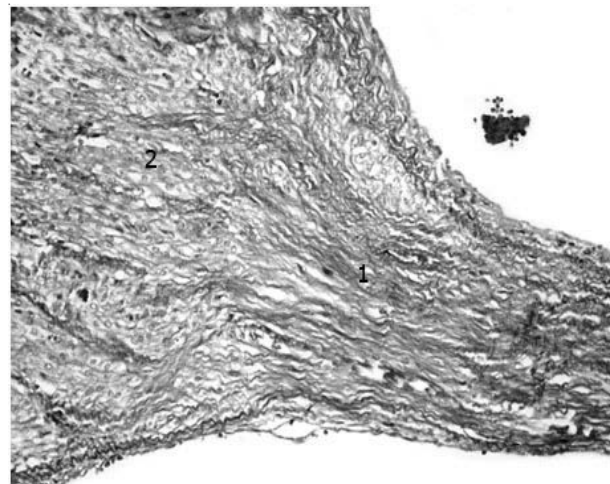


Рис. 6. Поздовжній зріз сухожилкової струни та соскоподібного м'яза мітрального клапана грудної дитини, 3 місяць. Забарвлення за методом Слінченка. Мікрофотографія. Зб.: об. 15х, ок. 10х: 1 - колагенові волокна; 2 - соскоподібний м'яз.

Fig. 6. Longitudinal cut of a tendinous cord and papillary muscle of the infant mitral valve, 3 months. Stained by Slinchenko's technique. Microphoto. Magnification: lens 15x, eyepiece 10x: 1 - collagen fibers; 2 - papillary muscle

профілактики уроджених вад серцево-судинної системи у дітей: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 03.00.15 / Підвисоцька Н.І. - Київ (Чернівці), 2005. - 15 с. 5. Подзолков В.П. Врожденные пороки сердца / В.П. Подзолков, В.А. Шведунова // Рос. мед. - 2001. - Т. 9, №10. - С. 430-432. 6. Development of the atrioventricular valves: clinico-morphological correlations / M. Kanani, A. F. Moorman, A. C. Cook [et al.] // Ann. Thorac. Surg. - 2005. - Vol. 79, № 5. - P. 1797-1804.

МОРФОЛОГИЯ СУХОЖИЛЬНЫХ ХОРД ПРДСЕРДНО-ЖЕЛУДОЧКОВОЙ КЛАПАНОВ СЕРДЦА ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА В НОРМЕ

Н.П. Пентелейчук

Резюме. Целью исследования было изучение морфологического строения сухожильных хорд предсердно-желудочковых клапанов сердца детей грудного возраста с использованием макроскопического, светооптического, гистохимического и электронно-микроскопического методов.

Материалом для исследования послужили 54 предсердно-желудочковых клапана сердца грудных детей. Нами установлено, что сухожильные хорды начинались от верхушек сосочковых мышц и фиксировались к створкам предсердно-желудочковых клапанов к свободной, желудочковой и базальной поверхностям. Исследования выполнены с помощью световой и электронной микроскопий показали, что поверхность сухожильных хорд митрального и трикуспидального клапанов сердца детей грудного возраста покрыта эндотелием, который состоит из поверхностного слоя эндотелиоцитов, лежащих на базальной мембране. Основу сухожильных хорд предсердно-желудочковых клапанов сердца составляли упорядоченные, плотно упакованные, прямолинейно направленные пучки колагеновых волокон, между которыми располагались юные и зрелые фибробласты, фиброциты, миофиброласты, кровеносные сосуды, которые проникали вглубь створок предсердно-желудочковых клапанов сердца.

Ключевые слова: сухожильные хорды, предсердно-желудочковые клапаны сердца, дети грудного возраста.

**TENDINOUS CORD MORPHOLOGY OF THE
ATRIOVENTRICULAR HEART VALVES IN INFANTS
WITHIN THE NORM***N.P. Penteleychuk*

Abstract. The objective of the research was to study morphological structure of tendinous cords of the atrioventricular heart valves in infants by means of macroscopic, light optic, histochemical and immunohistochemical methods of examination.

Materials for the research were 54 atrioventricular heart valves of infants (from the 28th day of life to 1 year) died of the reasons not connected with cardio-vascular pathology. Tendinous cords were found to begin from the apices of the papillary muscles and fixed to the cusps of the atrioventricular heart valves to the free ventricular and basal surfaces. The greater amount of the tendinous cords was localized in the posterior cusp of the mitral valve. During fixation with the valve cusp tendinous cords of infants in their way were branched out into the cords of the first, second or third degrees by means of extended or dichotomic methods. Therefore, more tendinous cords were attached to the valve cusp than are derived from the papillary muscles.

The number of tendinous cords is in direct correlation with the number of papillary muscles - the more papillary muscles are, the more tendinous cords are derived from them. The examinations conducted by means of light microscopy de-

monstrated that the surface of tendinous cords of the mitral and tricuspid valves of infants was covered with the endocardium consisting of the superficial layer of endotheliocytes lying on the basal membrane. Under the endothelium in the structure of tendinous cords of infants the endocardium subendothelial layer was localized with differentiated bundles of elastic fibers forming a loose plexus. Thick single and chaotically located collagen fibers were localized in the space between thin elastic fibers. Fibrous constituents were surrounded by the amorphous component of the intercellular substance.

The base of tendinous cords of the atrioventricular heart valves was composed of the arranged, thick packed, directed straightforward bundles of collagen fibers, and between them there were located immature and mature fibroblasts, fibrocytes being the most numerous group of cells from the fibroblastic range, myofibroblasts and blood vessels penetrating even to the cusps of the atrioventricular heart valves.

Thereby, tendinous cords of the atrioventricular heart valves of infants belong to the tendinous cords of a fibrous type.

Key words: tendinous cords, atrioventricular heart valves, infants.

Bukovinian State Medical University, (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P.86-91.

Надійшла до редакції 01.11.2014

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© Н.П. Пентелейчук, 2014

УДК 616.37-001/612.128

Д. В. Петрук,

О.О. Підмурняк*,

В.І. Шевчук

РОЛЬ ПУНКЦІЙНИХ МЕТОДИК У
ДІАГНОСТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ЗАКРИТИХ
ТРАВМ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Міська лікарня №1, м. Кам'янець-
Подільський,
*обласна клінічна лікарня, м.
Хмельницький

Ключові слова: травма підшлункової залози, політравма, пункції, діагностика.

Резюме. В роботі проведено аналіз діагностичної цінності малоінвазивної хірургічної методики - ехоконтрольованих пункцій рідинних утворень черевної порожнини для виявлення закритих пошкоджень підшлункової залози та прилеглих органів при політравмах. Цей різновид травм супроводжується високим рівнем летальності, пов'язаним із масивними крововтратами та розвитком панкреонекрозу. В роботі відмічено, що малоінвазивні методики дослідження мають свої переваги у підвищенні точності діагностики, зменшенні об'єму хірургічного втручання та у поєднанні діагностичних і лікувальних результатів.

Вступ

Автомобільний травматизм, частота якого зростає щорічно в усьому світі, супроводжується множинними пошкодженнями різних органів і складає значні проблеми для невідкладної медицини. Пошкодження підшлункової залози (ПЗ) при таких політравмах зустрічається у 2,4-10% випадків [1, 2, 3, 4]. Хоча залоза анатомічно добре захищена і травми її є відносно рідкісними, але наслідками ураження є загроза розвитку кровотеч, важкого панкреонекрозу з високим ризиком смерті постраждалого [2, 5, 6]. При травмах ПЗ, як наслідок порушення цілісності судин чи вивідної протоки залози, часто формуються ускладнення у вигляді парапанкреатичних об'ємних утворень. Саме через це, своєчасна діагностика травм ПЗ та їх раннє лікування є одним із найбільш важливих напрямків абдомінальної хірургії. Труднощі своєчасної діагностики пошкоджень ПЗ при поєднаній травмі пов'язані із супровідними факторами: множинністю і поширеністю ушкоджень та домінуванням проявів з боку інших органів, тяжкістю загального стану потерпілого, часто поєданого з алкогольною інтоксикацією, масивним застосуванням знеболюючих ліків [2, 3, 6, 7]. Застосування візуалізуючих методів обстеження, таких як комп'ютерна томографія та ультразвукове дослідження (УЗД) не завжди дозволяють визначити характер та важкість пошкодження залози, а відповідно провести вибір потрібних лікувальних дій [3, 4]. Поєднання візуалізуючих методів та малоінвазивних лікувально-діагностичних втручань, таких як УЗД контрольовані пункції, надають нові

можливості для підвищення ефективності діагностики та покращання результатів лікування [8-12].

Мета дослідження

Вивчити ефективність малоінвазивних хірургічних методик діагностики при пошкодженнях підшлункової залози у складі політравм.

Матеріал і методи

У роботі вивчалися дані отримані у 84 пацієнтів (68 чоловіків - 81,0% та 16 жінок - 19,0%) віком від 18 до 78 років (середній вік - $39,3 \pm 1,64$ років). Всі пацієнти були госпіталізовані з приводу політравми, переважно транспортної. Основну групу склали 52 пацієнта з політравмою та з пошкодженням ПЗ різного ступеня. Результати обстеження та лікування порівнювалися з даними 32 пацієнтів контрольної групи з такою ж патологією з пошкодженням органів черевної порожнини, але без травмування ПЗ. За віковими та статевими ознаками групи не мали вірогідної різниці ($p > 0,05$) і були співставні між собою. Було проаналізовано обставини отримання та особливості травми, клінічний стан пацієнтів, дані комп'ютерної томографії та ультразвукового дослідження (УЗД) ПЗ та прилеглих структур. У 28 пацієнтів обох груп (16 з основної та 12 з групи порівняння) дослідження доповнювалися малоінвазивними втручаннями із наступним лабораторним аналізом біоматеріалу. Ехоконтрольовані пункції здійснювалися за допомогою голок типу Chiba калібру від 20 до 14 G. При виявленні показів до дренивання використовувалися спеціальні

одноступеневі дренажні системи фірми "Balton" для трансдермального дренивання розмірами 9 та 12 F. Отримані результати оброблялися статистично з використанням методів варіаційної та непараметричної статистики.

Обговорення результатів дослідження

У обстежених пацієнтів політравма характеризувалася пошкодженнями різних частин тіла, але переважали травми органів черевної порожнини (90,4% постраждалих), грудної клітки (82,7%) та голови (73,1%). Найбільш важкі пошкодження припадали на органи черевної порожнини: печінку (34,6%), селезінку (32,7%), товсту кишку (21,2%), шлунок (17,3%), тонку кишку (7,7%).

Ураження ПЗ найчастіше було пов'язане саме з травмою живота. За класифікацією AAST визначено, що більшість пацієнтів основної групи мали 1 та 2 ступінь пошкодження (відповідно 31,2% та 46,8%). Найбільш важка травма ПЗ 5 ступеня була тільки у чотирьох пацієнтів (12,5%). Отримана травма у 7 пацієнтів (21,8%) привела до смерті: у 4 внаслідок крововтрати, у 3-х - як наслідок панкреонекрозу. Важкість панкреатичної травми корелювала із ступенем пошкодження

тонкої кишки ($r=0,35$, $p<0,05$), наявністю заочеревинної гематоми ($r=0,48$, $p<0,05$).

Після стабілізації функцій вітальних органів постраждали обстежувалися комплексно. В усіх пацієнтів виконувалося моніторування клініко-біохімічних показників крові, дренажних виділень та біоматеріалів отриманих при малоінвазивних втручаннях. Проводилося інструментальне - рентгенологічне (в тому числі КТ) та ультразвукове обстеження. При виявленні рідинних утворень в заочеревинному просторі, гострих панкреатичних та парапанкреатичних, інфільтратів сальникової сумки, обмежених інтраперитонеальних рідинних скупчень, вмісту вільної рідини черевної порожнини з діагностичною метою проводилися ехоконтрольовані пункційні втручання. Ці маніпуляції мали два різновиди - тонкоголкові діагностичні пункції та дренажна катетеризація.

Після визначення оптимальної точки для пункції, та попередньої обробки шкіри антисептиком, виконувалась інфільтраційна анестезія шкіри, підшкірної жирової клітковини та м'язів передньої черевної стінки 2% розчином лідокаїну, після чого проводився розріз шкіри 3-5 мм та вводився маніпуляційний інструмент (рис.1). Одноразові тонкоголкові діагностичні пункції черевної порож-



Рис. 1. Черезшкірне пункційне дренивання панкреатогенного рідинного утворення під ультразвуковим контролем

нини, як правило, анестезії не вимагали. В разі необхідності подальшого лікування цим методом, на комплектному стилеті в напрямку до об'єкту пункції вводилися дренажні катетери. Вони інстальювалися обертовими та поступальними ступінчастими рухами з різним ступенем тиску на стилет-катетер. При успішному проведенні маніпуляції та досягненні поставленої мети, кінець катетера візуалізувався на моніторі УЗД-апарату у вигляді гіперехогенної лінії, в порожнині утвору,

яка зміщується при рухах катетером. Підтвердженням правильного стояння катетера служило витікання патологічного вмісту, іноді навіть під тиском. При проведенні маніпуляцій у жодному випадку не виникло ускладнень.

За допомогою шприца намагались аспірувати максимальну кількість рідинного вмісту. Отриману біорідину оцінювали кількісно та якісно: за характером, кольором, консистенцією, наявністю осаду та пластівців фібрину, фрагментів детриту,

неприємного запаху. Матеріал скеровувався на мікроскопічне дослідження, біохімічний аналіз з визначенням рівня амілази, а також бактеріологічне дослідження з визначенням чутливості висіяної мікрофлори до антибіотиків. При встановленні дренажів проводився подобовий моніторинг кількості та характеру рідини, визначення рівня амілази ексудату в динаміці. Рідина була отримана в усіх пацієнтів, кому проводилася маніпуляція. Загальний об'єм аспірату коливався від 2-3 мл до 500 мл, в середньому він склав $232,0 \pm 64,9$ мл. За об'ємом вміст рідинних утворень не мав різниці між групами. В той же час, у пацієнтів основної групи рідина була прозорою та безбарвною у 2 випадках, жовтою - у 8, геморагічного характеру - у 6 пацієнтів. В контрольній групі за характером переважала рідина геморагічна чи бурого кольору. Рівень діастази в отриманій при пункції рідині значно різнився - у пацієнтів основної групи він склав $1721,3 \pm 195,8$ ОД проти $11,8 \pm 2,2$ ОД. У той же час, загальноприйняте визначення рівня активності α -амілази крові, як показника ураження ПЗ, в основній групі було значно вищим ніж у контрольній ($34,6 \pm 3,23$ мккатал/л проти $13,9 \pm 2,4$), але в частини постраждалих з травмою ПЗ показник залишався у межах норми, а діагностична специфічність цього дослідження склала тільки 78,6%. Отримані дані вказують на більш високу діагностичну цінність результатів отриманих за пункційної методикою.

Таким чином, малоінвазивні втручання у вигляді ехоконтрольованих пункцій із наступним лабораторним аналізом біоматеріалу суттєво підвищують можливості діагностики тупої травми ПЗ у складі політравми. При цьому, малоінвазивні методики ще мають значні лікувальні можливості.

Висновки

1. Пошкодження підшлункової залози при політравмах виникає разом з патологічними змінами у багатьох зонах, і практично завжди з травмами органів черевної порожнини, що утруднює діагностику її стану.

2. Серед проявів травм ПЗ є формування рідинних утворень в заочеревинному просторі, в парапанкреатичній зоні, поява інтраперитонеально вільної рідини чи обмежених рідинних скупчень. Для встановлення їх характеру та походження ехоконтрольовані пункційні втручання з наступним аналізом вмісту біоматеріалу є ефективним діагностичним заходом з високою чутливістю.

3. Методика пункційних втручань під УЗД контролем може також успішно застосовуватися

для лікування травматичних проявів пошкодження ПЗ у вигляді рідинних утворень в різних зонах черевної порожнини

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати вимагають подальшого поглибленого комплексного вивчення проблем ранньої діагностики пошкодження підшлункової залози при політравмах, розробці показів та протипоказів для проведення малоінвазивних втручань.

Література. 1. Pancreatic trauma: A concise review / U. Debi, R. Kaur, K. K. Prasad, S. K. Sinha // World J Gastroenterol. - 2013. - V. 19(47). - P. 9003-9011. 2. Pancreatic injuries after blunt abdominal trauma: an analysis of 110 patients treated at a level 1 trauma centre / J. E. Krige, U. K. Kotze, M. Hameed et al. // S Afr J Surg. - 2011. - V. 49(2). - P. 58, 60, 62-64. 3. Pancreatic trauma-12-year experience from a tertiary center / H. Thomas, M. Madanur, A. Bartlett et al. // Pancreas. - 2009. - V. 38(2). - P. 113-116. 4. Молитовословов А. Б. Травма поджелудочной железы: классификация и диагностика / А. Б. Молитовословов, М. И. Бокарев // Клинический опыт Двадцатки. - 2012. - № 2. - С. 7-11. 5. Holmes J.F. Rate of intra-abdominal injury after a normal abdominal computed tomographic scan in adults with blunt trauma / J.F.Holmes, J.P.McGahan, D.H.Wisner // Am J Emerg Med. - 2012. - V.30(4). - P.574-579. 6. Повреждения поджелудочной железы как компонент сочетанной и множественной травмы / Ф.Н. Новиков, А.А. Ткаченко, И.А. Воробей и др. // Хирургия Украины. - 2009. - № 4 (32). - С. 37-41. 7. Percutaneous drainage treatment of traumatic pancreatic rupture with pancreatic transection / D. Martinez-Ramos, M. Cifriñ-Parez, J. H. Garca-Vila et al. // Gastroenterol Hepatol. - 2010. - V. 33(2). - P. 102-105. 8. Pancreatic pseudocyst after endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of pancreatic mass / K. H. Chung, J. K. Ryu, H. S. Oh, J. Y. Seo // Clin Endosc. - 2012. - V. 45(4). - P. 431-434. 9. Eisendrath P. How good is fine needle aspiration? What results should you expect? / P. Eisendrath, M. Ibrahim // Endosc Ultrasound. - 2014. - V. 3(1). - P. 3-11. 10. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic fluid collections in children / J. Ramesh, J. Y. Bang, J. Trevino, S. Varadarajulu // J Pediatr Gastroenterol Nutr. - 2013. - V. 56(1). - P. 30-35. 11. Миниинвазивные технологии в лечении острого панкреатита / В. В. Дарвин, С. В. Онищенко, А. Я. Ильканич и др. // Хирургия. - 2009. - № 1, С. 23-28. 12. Шнейдер В.Э. Дренирование сальниковой сумки при хирургическом лечении травматических повреждений поджелудочной железы / В.Э. Шнейдер, М.С. Тищенко // Медицинская наука и образование Урала. - 2013. - Т. 14, № 2 (74). - С. 47-50.

РОЛЬ ПУНКЦИОННЫХ МЕТОДИК В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ЗАКРЫТЫХ ТРАВМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Д.В.Петрук, А.А.Пидмурняк, В.И.Шевчук

Резюме. В работе проведен анализ диагностической ценности малоинвазивной хирургической методики - эхоконтролируемых пункций жидкостных образований брюшной полости, для выявления закрытых повреждений поджелудочной железы и близлежащих органов при политравмах. Этот вид травмы сопровождается высоким уровнем летальности, связанным с массивными кровопотерями и развитием панкреонекроза. В работе отмечено, что малоинвазивные методики исследования имеют свои преимущества в повышении точности диагностики, уменьшении объема хирургического вмешательства и в сочетании диагностических и лечебных результатов.

Ключевые слова: травма поджелудочной железы, политравма, пункции, диагностика.

**PLACE OF FINE NEEDLE ASPIRATION METHODICS
IN DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF THE
PANCREATIC BLUNT TRAUMAS**

D.V.Petruk, O.O.Pidmutnyak, V.I.Shevchuk

Abstract. In work the analysis of the diagnostic value of minimally invasive surgical techniques - ultrasound-guided punctures of liquid formations in abdomen for detection of blunt injuries of the pancreas and nearby organs in cases of multiple traumas was done. This type of injury is associated with a high mortality rate due to massive blood loss and the development of pancreatic necrosis. It was noted that minimally invasive

research methods have their own advantages to increase the accuracy of diagnostics, reduce the extent of the surgery and combined diagnostic and therapeutic results.

Key words: trauma of pancreas, multiple trauma, fine needle aspiration, diagnostics.

City hospital №1 (Камуанетс Поділіський)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.92-95.

Надійшла до редакції 15.11.2014

Рецензент – проф. І. В. Шкварковський

© Д.В. Петрук, О.О.Підмурняк, В.І.Шевчук, 2014

УДК 616.7-001.1-008.6:612.017.1:577.27

І.М. ПлегуцаБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**СТАН КЛІТИННОЇ ЛАНКИ СИСТЕМНОГО
ІМУНІТЕТУ ХВОРИХ НА ТРАВМАТИЧНУ
ХВОРОБУ****Ключові слова:** травматична
хвороба, імунокомпетентні клі-
тини, імунна відповідь, патогенез.**Резюме.** Вивчено вплив травми на зміну показників клітинної ланки імунітету. Дослідження охоплює 52 хворих на різні форми травматичної хвороби, віком 18-69 років (37,91 4,28). Контрольну групу склали 16 пацієнтів, яким виконувалися планові оперативні втручання, не пов'язані з патологією скелетно-м'язової системи. Усі хворі основної групи були розподілені на 3 групи, відповідно тяжкості стану. Аналіз параметрів клітинної ланки системного імунітету здійснювали за визначенням субпопуляцій Т-лімфоцитів методом непрямої імунофлюоресценції з використанням панелі моноклональних антитіл CD3, CD4, CD8, CD22 та розрахунком інтегральних показників. Найбільша вираженість (II-III ступені імунних порушень) змін клітинної ланки імунітету спостерігалась у хворих на травматичну хворобу з тяжким перебігом (розгорнутою клінічною картиною). Оперативне втручання, навіть без травми - суттєво впливає на клітинну ланку імунітету, однак у хворих на травматичну хворобу порушення імунітету, окрім імунорегуляторного індексу були суттєво більшими, ніж у хворих групи порівняння.**Вступ**

Травматична хвороба (ТХ), як комплекс різноманітних змін та порушень функціонального стану будь-яких органів та систем організму у відповідь на дію травматичного фактора (факторів), розглядається різними дослідниками, як суттєвий обтяжуючий фактор травматичного ушкодження [2]. Водночас, системних, комплексних досліджень феномену травматичної хвороби бракує. Ще донедавна, різні патологічні процеси та зміни, які виникають при механічній травмі розглядалися виокремлено, що призводило до неузгодженості термінологічного апарату, визначення причин та закономірностей патогенезу травматичного шоку, інтоксикаційного та септичного синдромів, ускладнень та їх профілактика й лікування [4, 6]. При аналізі джерел літератури досить важко виокремити властиві для ТХ зміни та виокремити їх від змін, властивих генетично детермінованим фоновим метаболічним порушенням, коморбідності або інфекційним процесам, особливо, коли мова йде про реакції імунної системи [3, 9, 11].

Загалом у розвитку ТХ виділяють 5 послідовних стадій (періодів): 1 - період первинних реакцій на травму та ранніх ускладнень; 2 - період травматичних ускладнень; 3 - період наслідків травматичних ускладнень та шоку; 4 - період пізніх ускладнень травми; 5 - період реконвалесценції та віддалених наслідків травми. Такий

розподіл досить чітко відповідає клінічним змінам та динаміці симптомів при травмі скелетно-м'язової системи, але спонукає до вивчення більш тонких механізмів формування інших порушень при ТХ. Важливим аспектом патогенезу ТХ є стресовий механізм, нейроендокринна стимуляція та пов'язані з цим зміни усіх органів та систем [2, 10].

Ускладнення травм гнійно-септичного характеру є одними з найтяжчих [8, 12], однак залишаються недостатньо дослідженими важливі аспекти зміни специфічної імунної реактивності та неспецифічної резистентності організму при травмах.

Мета дослідження

Дослідити зміни клітинної ланки імунітету постраждалих з травмами скелетно-м'язової системи різного ступеня тяжкості.

Матеріал та методи

Дослідження охоплює 52 хворих на різні форми травматичної хвороби, віком 18-69 років (37,91 4,28). Контрольну групу склали 16 пацієнтів, яким виконувалися планові оперативні втручання, не пов'язані з патологією скелетно-м'язової системи (неускладнені пахвинні герніотомії, венекзerez, тощо). Серед контингенту обстежених переважали чоловіки - 32 (61,5%), жінки склали меншість - 20 осіб (38,5%).

Критеріями включення в дослідження були будь-які зміни клінічного чи субклінічного (лабораторно-діагностичного) характеру, які розцінювались як прояв ТХ, зокрема поява змін гомеостазу, які не визначалися до травми. Відповідно, критеріями виключення були наявність де-, субкомпенсованих проявів недостатності функціонального стану органів та систем, хронічні захворювання, тяжка (множинна, комбінована) травма з вираженою поліорганною недостатністю. Усі хворі основної групи були розподілені на 3 групи відповідно тяжкості стану (ТХ). 1-шу основну групу сформували 9 (17,31%) хворих, в яких патологічні зміни виявлялись тільки при ретельному додатковому анамнестичному, інструментальному та клінічно-лабораторному обстеженні за відсутності клінічної симптоматики. Серед них 4 оперованих пацієнтів з переломом ключиці (44,4%), 2 оперованих із переломом кісток передпліччя (22,2%), не оперовані хворі з переломами кісток гомілки (2 [22,2%]) та плеча (1 [11,1%]). 2-гу основну групу сформували 25 (48,08%) хворих, в яких спостерігали помірні клінічні прояви ТХ компенсаторного та адаптаційного характеру. Перелом гомілки - у 14 пацієнтів (56%), з них оперованих 8 (32%/57,1%), політравма - 4 (16%), перелом стегна - 2 (8%), 1 оперований (4%/50%), перелом плеча - 3 (12%) 1 оперований (4%/33,3%). Інші травми - 2 пацієнти (8%). 3-тю групу склали 18 (34,62%) постраждалих з розгорнутою клінічною картиною ТХ. В основному 3-тю групу склали політравми - 15 осіб (63,3%), у 1 (5,6%) пацієнта - перелом таза, у 2 (11,1%) - багатоскалкові переломи стегна.

При виконанні даного дослідження керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормами біоетики відповідно до Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р.

Забір матеріалу для дослідження (периферійної крові) здійснювався відповідно до загальноприйнятих вимог на 1, 3, 5, 7 та 10 (згідно періоду ТХ) доби від моменту травми. Аналіз параметрів клітинної ланки системного імунітету здійснювали за визначенням субпопуляцій Т-лімфоцитів (Т-хелперів / індукторів, Т-супресорів / цитолітичних лімфоцитів, яке проводили за методом непрямої імунофлюоресценції з використанням панелі моноклональних антитіл CD3, CD4, CD8, CD22 виробництва науково-виробничого центру "Медбіоспектр" (РФ) та розрахунком

ряду інтегральних показників (імунорегуляторний індекс - ІРІ та лейко-Т-клітинний індекс - ЛТКІ), згідно методик, наведених у джерелах літератури [1].

Обробка отриманих баз даних проводилася методом варіаційної статистики за критерієм W.S. Gosset (Student) з використанням програмного пакету Excel® 2002 build 10.2701.2625 (Microsoft®) та Primer of Biostatistics (Biostat Software). Нормальність розподілу вибірки у межах варіаційного ряду визначали за тестом Колмогорова-Смирнова.

Обговорення результатів дослідження

Першим етапом дослідження стало визначення впливу планового оперативного втручання, не пов'язаного із патологією скелетно-м'язової системи, на показники клітинної ланки системного імунітету (табл. 1).

При порівнянні даних, отриманих у хворих після планових оперативних втручань із даними практично здорових осіб, отримали наступне. Високовірогідно зростає відносна кількість Т CD3+ лімфоцитів, при цьому їх абсолютне число змінюється не вірогідно. Зростають також й інші показники клітинної ланки імунітету - загалом показники клітинного імунітету коливалися від - 26,15% до 58,46% (I-II ступені імунних порушень). Такі зміни є цілком очікуваними, якщо врахувати вплив операційної травми на організм та певну імуносупресію пов'язану з цим. Отримані нами результати цілком узгоджуються з наявними даними літератури [7] та свідчать про необхідність врахування імуносупресивного впливу оперативних втручань при виборі лікувальної тактики.

Аналіз даних, отриманих у постраждалих із ТХ легкого ступеня тяжкості (без клінічних проявів) показує, що подібно до хворих, які перенесли планові оперативні втручання, у них спостерігалися помірні порушення клітинної ланки імунітету (табл. 2). Високовірогідно знижувалися відносні кількості Т CD3+ лімфоцитів та Т CD4+ клітин (при недостовірному зниженні абсолютного їх числа). Рівень імунних порушень за показниками клітинної ланки імунітету розцінювався, як помірний (I-II ступеня).

У хворих на травматичну хворобу середнього ступеня тяжкості (з помірними клінічними проявами) зміни клітинної ланки системного імунітету також були достатньо помірними (табл. 3). Однак характер таких змін відрізнявся від групи постраждалих із відсутніми клінічними ознаками ТХ. Зокрема, формувалася недостатньо вірогідна тенденція до зростання кількості Т CD3+

Таблиця 1
Стан клітинної ланки системного імунітету у пацієнтів, яким виконувались операції, не пов'язані зі скелетно-м'язовою патологією

Показник	Одиниця виміру	Основна група (n=16)	Med	Da	Dg	Практично здорові особи (n=18)	Ступінь імунних порушень (група)	Ступінь імунних порушень (значення)	P
<i>T CD3+</i>	%	66,41±2,70	68,00	32,507	30,595	53,17±1,18	I	-24,90%	<0,001
<i>T CD3+</i>	10 ⁹	1,39±0,14	1,57	0,170	0,160	1,15±0,12	I	20,87%	0,20
<i>T CD4+</i>	%	39,24±1,56	39,00	6,566	6,180	34,73±1,17	I	12,99%	0,026
<i>T CD4+</i>	10 ⁹	0,82±0,22	0,84	0,050	0,040	0,73±0,08	I	12,33%	0,670
<i>T CD8+</i>	%	27,24±1,36	28,00	28,691	27,003	17,79±1,08	II	58,46%	<0,001
<i>T CD8+</i>	10 ⁹	0,59±0,19	0,62	0,035	0,033	0,43±0,17	II	37,21%	0,534
<i>Імунорегуляторний індекс</i>	у.о.	1,44±0,15	1,41	0,121	0,114	1,95±0,19	I	-26,15%	0,044
<i>Лейко-Т-клітинний індекс</i>	у.о.	0,09±0,01	-	-	-	0,12±0,03	I	-25,00%	0,361

Таблиця 2

Стан клітинної ланки системного імунітету у хворих на травматичну хворобу легкого ступеня

Показник	Одиниця виміру	Основна група (n=17)	Med	Da	Dg	Практично здорові особи (n=18)	Ступінь імунних порушень (група)	Ступінь імунних порушень (значення)	P
<i>T CD3+</i>	%	40,67±1,14	39,00	37,750	33,556	53,17±1,18	I	-23,51%	<0,001
<i>T CD3+</i>	10 ⁹	0,91±0,15	0,84	0,088	0,078	1,15±0,12	I	-26,37%	0,242
<i>T CD4+</i>	%	27,33±1,60	27,00	6,750	6,000	34,73±1,17	I	-21,31%	0,001
<i>T CD4+</i>	10 ⁹	0,58±0,12	0,53	0,014	0,012	0,73±0,08	I	-20,55%	0,299
<i>T CD8+</i>	%	16,56±1,21	18,00	10,278	9,136	17,79±1,08	I	-6,91%	0,490
<i>T CD8+</i>	10 ⁹	0,35±0,09	0,34	0,007	0,007	0,43±0,17	II	-38,40%	0,752
<i>Імунорегуляторний індекс</i>	у.о.	1,65±0,17	1,67	0,153	0,136	1,95±0,19	I	-15,38%	0,320
<i>Лейко-Т-клітинний індекс</i>	у.о.	0,18±0,02	-	-	-	0,12±0,03	II	50,00%	0,195

Таблиця 3

Стан клітинної ланки системного імунітету у хворих на травматичну хворобу середнього ступеня тяжкості (з помірними клінічними проявами)

Показник	Одиниця виміру	Основна група (n=17)	Med	Da	Dg	Практично здорові особи (n=18)	Ступінь імунних порушень (група)	Ступінь імунних порушень (значення)	P
<i>T CD3+</i>	%	56,32±1,03	58,00	37,893	36,378	53,17±1,18	I	5,92%	0,052
<i>T CD3+</i>	10 ⁹	1,25±0,22	1,23	0,109	0,105	1,15±0,12	I	8,70%	0,722
<i>T CD4+</i>	%	38,00±1,53	38,00	6,667	6,400	34,73±1,17	I	9,42%	0,120
<i>T CD4+</i>	10 ⁹	0,49±0,14	0,49	0,020	0,020	0,73±0,08	II	32,88%	0,187
<i>T CD8+</i>	%	23,80±1,41	25,00	20,250	19,440	17,79±1,08	II	33,78%	0,003
<i>T CD8+</i>	10 ⁹	0,30±0,10	0,29	0,010	0,009	0,43±0,17	I	30,23%	0,489
<i>Імуноре-гуляторний індекс</i>	у.о.	1,60±0,15	1,52	0,220	0,211	1,95±0,19	I	17,95%	0,150
<i>Лейко-Т-клітинний індекс</i>	у.о.	0,14±0,03				0,12±0,03	I	16,67%	0,649

лімфоцитів, однак вірогідно збільшувалася відносна кількість *T CD8+* клітин, що засвідчує розвиток імунологічної толерантності та пригнічення імунної відповіді. При цьому абсолютна кількість *T CD8+* лімфоцитів навіть дещо зменшувалися, однак ця зміна була невірогідною. Загалом, рівень імунних розладів характеризувався I-II ступенями.

Очікувано, у хворих з розгорнутою клінічною картиною ТХ, реакція клітинної ланки системи імунітету була іншою (табл. 4). У цій групі хворих спостерігали виражені порушення імунітету (II-III ступенів), а окремі показники більш ніж вдвічі відрізнялися від показників у практично здорових осіб. Зокрема, різко змінювались інтегральні показники, що характеризують клітинну ланку імунітету - імунорегуляторний індекс знижувався на 41,03%, а лейко-Т-клітинний індекс зростав на 83,33% (для обох показників $P < 0,01$).

Для встановлення ролі оперативного втручання у порушенні імунного статусу та оцінки негативного впливу операції на стан імунної системи хворих на ТХ, нами здійснено порівняльний аналіз отриманих даних між контингентом хворих на ТХ та пацієнтами, що перенесли планові оперативні втручання, не пов'язані з травмою скелетно-м'язової системи. При порівнянні отри-

маних даних (табл. 5) встановлено, що значення оперативного втручання у формуванні порушень клітинної ланки системного імунітету є досить значним.

Тим не менш, за значною кількістю показників відмінність між хворими на ТХ та групою порівняння була вірогідно. Тільки за показником імунорегуляторного індексу не визначали суттєвого порушення імунного статусу, а найбільші зміни визначалися за показником лейко-Т-клітинного індексу.

Отримані нами дані по вивченню змін клітинної ланки системного імунітету показують, що хворим на ТХ різного ступеня тяжкості притаманні різні порушення. Найбільша вираженість (II-III ступенів імунних порушень) змін спостерігалась у хворих на ТХ із тяжким перебігом (розгорнутою клінічною картиною). Оперативне втручання, навіть без травми - суттєво впливає на клітинну ланку імунітету, однак у хворих на ТХ порушення імунітету, окрім імунорегуляторного індексу були суттєво більшими, ніж у хворих групи порівняння. Ці дані підтверджують окремі повідомлення стосовно впливу різних факторів, у тому числі операційної травми на стан системи імунітету, однак суттєво доповнюють розуміння патогенезу ТХ [5].

Таблиця 4
Стан клітинної ланки системного імунітету у хворих на травматичну хворобу тяжкої форми (розгорнута клінічна картина)

Показник	Одиниця виміру	Основна група (n=17)	Med	Da	Dg	Практично здорові особи (n=18)	Ступінь імунних порушень (група)	Ступінь імунних порушень (значення)	P
<i>T CD3+</i>	%	49,56±1,17	51,00	27,556	26,025	53,17±1,18	I	- 6,79%	0,037
<i>T CD3+</i>	10 ⁹	2,65±0,79	1,86	0,222	0,210	1,15±0,12	III	130,43%	0,069
<i>T CD4+</i>	%	27,11±1,83	28,50	16,000	15,111	34,73±1,17	I	- 21,54%	<0,001
<i>T CD4+</i>	10 ⁹	1,42±0,54	0,55	0,032	0,030	0,73±0,08	III	94,52%	0,215
<i>T CD8+</i>	%	23,50±1,10	24,50	25,124	23,728	17,79±1,08	II	32,10%	<0,001
<i>T CD8+</i>	10 ⁹	1,40±0,24	0,47	0,038	0,036	0,43±0,17	III	225,58%	0,002
<i>Імунорегуляторний індекс</i>	у.о.	1,15±0,12	1,20	0,127	0,120	1,95±0,19	II	- 41,03%	0,001
<i>Лейко-Т-клітинний індекс</i>	у.о.	0,22±0,02				0,12±0,03	III	83,33%	0,009

Таблиця 5
Стан клітинної ланки системного імунітету у хворих на травматичну хворобу у порівнянні з пацієнтами, яким виконувались операції, не пов'язані із скелетно-м'язовою патологією

Показник	Одиниця виміру	Основна група (n=17)	Med	Da	Dg	Практично здорові особи (n=18)	Ступінь імунних порушень (група)	Ступінь імунних порушень (значення)	P
<i>T CD3+</i>	%	49,56±1,17	51,00	27,556	26,025	53,17±1,18	I	- 6,79%	0,037
<i>T CD3+</i>	10 ⁹	2,65±0,79	1,86	0,222	0,210	1,15±0,12	III	130,43%	0,069
<i>T CD4+</i>	%	27,11±1,83	28,50	16,000	15,111	34,73±1,17	I	- 21,54%	<0,001
<i>T CD4+</i>	10 ⁹	1,42±0,54	0,55	0,032	0,030	0,73±0,08	III	94,52%	0,215
<i>T CD8+</i>	%	23,50±1,10	24,50	25,124	23,728	17,79±1,08	II	32,10%	<0,001
<i>T CD8+</i>	10 ⁹	1,40±0,24	0,47	0,038	0,036	0,43±0,17	III	225,58%	0,002
<i>Імунорегуляторний індекс</i>	у.о.	1,15±0,12	1,20	0,127	0,120	1,95±0,19	II	- 41,03%	0,001
<i>Лейко-Т-клітинний індекс</i>	у.о.	0,22±0,02				0,12±0,03	III	83,33%	0,009

Висновки

1. У всіх хворих на ТХ спостерігаються порушення клітинної ланки системи імунітету.

2. Операційна травма справляє негативний вплив на показники клітинної ланки імунітету, що слід враховувати при виборі лікувального підходу у хворих на ТХ.

Перспектива подальшого пошуку

Полягає у дослідженні змін гуморального імунітету хворих на ТХ проведення паралелей зі змінами клітинної ланки імунітету.

Література. 1. Казмірчук В.С., Ковальчук Л.В. Клінічна імунологія та алергологія. - Вінниця: Нова книга, 2006. - 526 с. 2. Хірургічна тактика при травматичних ушкодженнях органів черевної порожнини: (монографія) / В.П. Польовий, В.В. Бойко, Р.І. Сидорчук [та ін.]. - Чернівці: Медуніверситет, 2012. - 415 с. 3. Etiology of acute pyelonephritis: species composition and population allel levels of urine microflora / V. Stepan, O. Fedoruk, L. Sydoruk [et al.] // Georgian Med. News. - 2013. - №5 (218). - P. 44-48. 4. Manson J. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation / J. Manson, C. Thiernemann, K. Brohi // Br. J. Surg. - 2012. - Vol. 99, Suppl. 1. - P. 12-20. 5. Marik P.E. The immune response to surgery and trauma: Implications for treatment / P.E. Marik, M. Flemmer // J. Trauma Acute Care Surg. - 2012. - Vol. 73 (4). - P. 801-808. 6. Molecular mechanisms of inflammation and tissue injury after major trauma - is complement the "bad guy"? / M.D. Neher, S. Weckbach, M.A. Flierl [et al.] // J. Biomed. Sci. - 2011. - Vol. 18, №90. - P. 81-90. 7. Perioperative period: immunological modifications / F. Cardinale, I. Chinellato, S. Caimmi [et al.] // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. - 2011. - Vol. 24, Suppl. 3. - P. S3-S12. 8. Reiker's O. Immune depression in musculoskeletal trauma // O. Reiker's // J. Inflamm. Res. - 2010. - Vol. 59 (6). - P. 409-414. 9. Ricklin D. Complement in immune and inflammatory disorders: pathophysiological mechanisms / D. Ricklin, J.D. Lambris // J. Immunol. - 2013. - Vol. 190 (8). - P. 3831-3838. 10. Stoecklein V.M. Trauma equals danger - damage control by the immune system / V.M. Stoecklein, A. Osuka, J.A. Lederer // J. Leukoc. Biol. - 2012. - Vol. 92 (3). - P. 539-551. 11. Sydoruk L.P. Influence of pharmacogenetically determined treatment on parameters of peripheral hemodynamics in patients with arterial hypertension L.P. Sydoruk, K.M. Amosova // The New Armenian Med. J. - 2011. - Vol. 5 (2). - P. 35-43. 12. Zedler S. The impact of endogenous triggers on trauma-associated inflammation / S. Zedler, E. Faist // Curr. Opin. Crit. Care. - 2006. - Vol. 12 (6). - P. 595-601.

**СОСТОЯНИЕ КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА
СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ С
ТРАВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ**

И.М. Плегуца

Резюме. Изучено влияние травмы на изменение показателей клеточного звена иммунитета.

Исследование охватывает 52 больных на разные формы травматической болезни в возрасте 18-69 лет (37,91 4,28). Контрольную группу составили 16 пациентов, которым выполнялись плановые оперативные вмешательства, не связанные с патологией скелетно-мышечной системы. Все больные основной группы были разделены на 3 группы, соответственно тяжести состояния. Анализ параметров клеточного звена системного иммунитета осуществляли по определению субпопуляций Т-лимфоцитов методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием панели моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD22 и расчетом интегральных показателей.

Наибольшая выраженность (II-III степени иммунных нарушений) изменений клеточного звена иммунитета наблюдалась у больных с травматической болезнью с тяжелым протеканием (развернутой клинической картиной). Оперативное вмешательство, даже без травмы - существенно влияет на клеточное звено иммунитета, однако у больных с травматической болезнью нарушения иммунитета, помимо иммунорегуляторного индекса были существенно больше, чем у больных группы сравнения.

Ключевые слова: травматическая болезнь, иммунокомпетентные клетки, иммунный ответ, патогенез.

**THE SYSTEMIC IMMUNITY CELLULAR LINK STATUS
IN PATIENTS WITH TRAUMATIC ILLNESS**

I.M. Plehutsa

Abstract. The effect of trauma on parameters of cellular immunity changes has been studied.

The study includes 52 patients with various forms of traumatic illness, aged 18-69 years (37.91 4.28). The control group consisted of 16 patients who underwent routine surgery not related to the pathology of musculoskeletal system. All patients of the main group were divided into 3 groups according to severity of the condition. Analysis of parameters of cellular link of immune system was performed by defining subpopulations of T-lymphocytes in indirect immunofluorescence method using a panel of monoclonal antibodies CD3, CD4, CD8, CD22 and calculation of integrated indicators.

The highest expression (immune disorders of II-III grades) of changes of cellular immunity was observed in patients with severe traumatic illness (expand clinical picture). Surgical intervention, even without trauma significantly influence on cellular immunity, but in patients with traumatic illness immunity violation were significantly higher than in comparison groups of patients except immunoregulatory index.

Key words: traumatic disease, immunocompetent cells, immune response, pathogenesis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P. 96-101.

Надійшла до редакції 30.10.2014

Рецензент – проф. І.В. Шкварковський

© І.М. Плегуца, 2014

УДК 611.126:[616-076:621.385.833.2

Л.А. Сарафінюк*,

Ю.Ю. Малик

Вінницький національний медичний
університет ім. М.І.Пирогова*,
Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ НОРМАЛЬНО РОЗТАШОВАНИХ СУХОЖИЛКОВИХ СТРУН МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА СЕРЦЯ ЛЮДИНИ

Ключевые слова: сухожилкові
струни, мітральний клапан,
колагенові волокна, еластичні
волокна.

Резюме. Нормальне функціонування клапанного апарату залежить, в першу чергу, від взаємозв'язку його структурних компонентів. Топографія та зміни в будові сухожилкових струн призводить до неузгодженої роботи всього клапанного комплексу. Тому мета наших досліджень - вивчення особливостей ультрамікроскопічної будови сухожилкових струн мітрального клапана серця людини в нормі. Результати досліджень показали, що сухожилкові струни вкриті ендокардом. Підендокардіальний шар ми розглядали як периферійний колагеново-еластичний шар сухожилкової струни. Стрижень сухожилкової струни формують масивні пучки щільно упакованих колагенових волокон. Дослідження дозволили отримати нову об'єктивну інформацію про ультраструктурні особливості сухожилкових струн, які в подальшому можуть стати підґрунтям для аналізу змін, виявлених при патології, зокрема патології сполучної тканини клапанного апарату серця.

Вступ

Важко переоцінити роль клапанного апарату серця у функціонуванні серцево-судинної системи, а також у розвитку різноманітних патологічних процесів підклапанних структур і кардіоваскулярних розладів [1]. Нормальне функціонування клапанного апарату залежить, в першу чергу, від взаємозв'язку його структурних компонентів [2, 3]. Вивчення анатомо-гістологічних особливостей клапанного апарату серця має не лише теоретичне, але й велике практичне значення [4], бо саме знання його морфологічних особливостей дозволяє правильно трактувати причини виникнення патологічних процесів [5, 6], а також можуть використовуватися для розробки нових конструкцій протезів клапанів із метою вдосконалення операцій протезування [7].

Мета дослідження

Визначити особливості ультраструктурної організації нормально розташованих сухожилкових струн мітрального клапана серця людей.

Матеріали та методи

Матеріалом для дослідження були сухожилкові струни мітральних клапанних апаратів 15 сердець людей від 21 до 35 років. Для дослідження сухожилкових струн був використаний метод електронної мікроскопії. Матеріал фіксували у 2,5% розчині глутаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,3-7,4, приготов-

леному на фосфатному буфері. Для дослідження брали окремо струни передньої та задньої стулок і комісуральні струни. Сухожилкові струни ділили на три частини: місце відходження від соскоподібного м'язу, середня третина струни, місце прикріплення до стулки клапана.

Обговорення результатів дослідження

Динаміку змін ультраструктурної організації сухожилкових струн ми прослідкували при вивченні ділянок відходження їх від соскоподібних м'язів і ділянок прикріплення струни до стулок клапана.

Дослідження нормально розташованих сухожилкових струн мітрального клапана, виконані за допомогою електронної мікроскопії, показали, що з усіх поверхонь сухожилкова струна вкрита ендокардом. Ендокард складався з поверхневого шару плоских клітин - ендотеліоцитів, що лежали на тонкій базальній мембрані. При електронномікроскопічному дослідженні ядра ендотеліальних клітин виявилися овальної або сплющеної форми, заповнені електронно-прозорою нуклеоплазмою, хроматин знаходився в конденсованому або деконденсованому стані (рис. 1).

Під базальною мембраною ендотелію розташовувався підендотеліальний шар, що складався в основному з еластичних волокон, які розташовувалися впорядковано під кутом до осі сухожилкової струни (рис. 2).

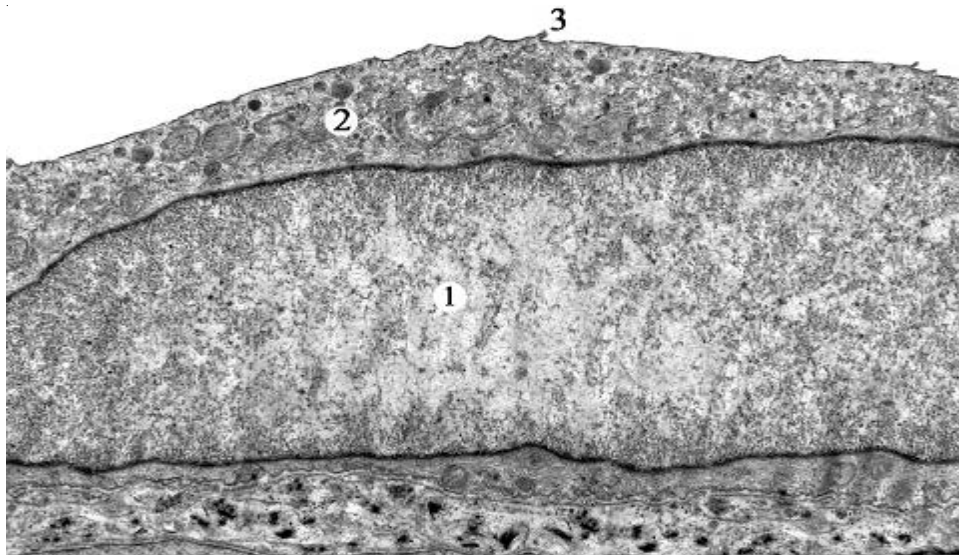


Рис.1. Фрагмент ендотелію нормально розташованої сухожилкової струни передньої стулки мітрального клапана серця людини. Електронна мікрофотографія. Зб. 3200 x
1 - ядро; 2 - цитоплазма; 3 - мікрворсинка.

Fig. 1. Fragment of the endothelium of normally located anterior leaflet chordae tendineae of the human mitral valve. Electron micrograph. 3200 x
1 - nucleus; 2 - cytoplasm; 3 - microvilli

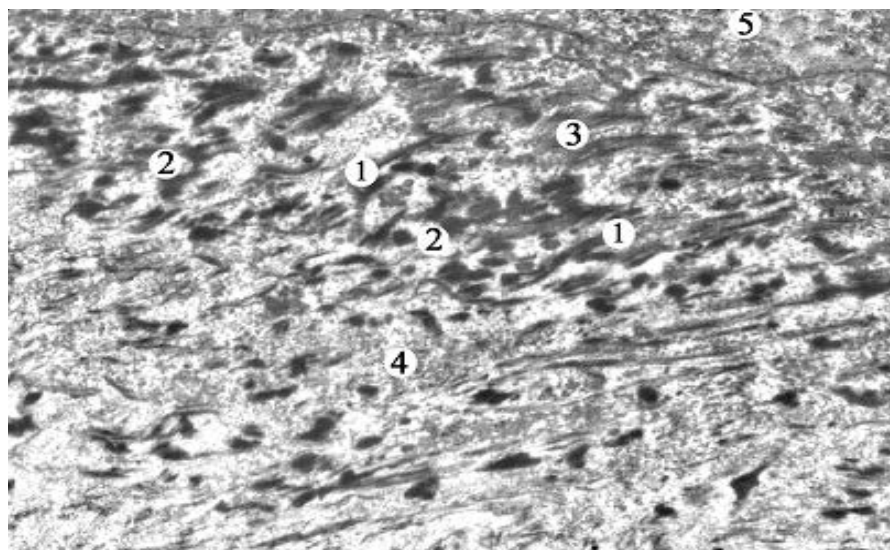


Рис.2. Підендотеліальний шар нормально розташованої сухожилкової струни передньої стулки мітрального клапана серця людини. Електронна мікрофотографія. Зб. 3200 x

1 - еластичні волокна розташовані під кутом до осі сухожилкової струни; 2 - циркулярно розташовані еластичні волокна; 3 - колагенові волокна в поздовжньому перерізі; 4 - колагенові волокна в поперечному перерізі; 5 - цитоплазма ендотеліоцита.

Fig. 2. Subendothelium layer of normally located anterior leaflet chordae tendineae of the human mitral valve. Electron micrograph. 3200 x

1 - elastic fibers arranged at an angle to the axis of chordae tendineae; 2 - circularly arranged elastic fibers; 3 - collagen fibers in longitudinal section; 4 - collagen fibers in cross section; 5 - cytoplasm of the endothelial

Глибше, під ендокардом розташовується підендокардіальний шар, який відмежує стрижень сухожилкової струни. Цей шар ми визначали як периферійний колагеново-еластичний шар сухожилкової струни.

Підендокардіальний шар формують пухко розташовані колагенові та еластичні волокна, а також клітини фібробластичного ряду. Еластичні

волокна розташовуються лінійно (поздовжньо) серед хвилеподібних колагенових волокон і заповнюють проміжки між клітинами сполучної тканини, переважно клітинами фібробластичного ряду.

В периферійному шарі сухожилкової струни розташовувалася велика кількість еластичних волокон, у напрямку до центру струни їх кількість

поступово зменшувалася. Натомість кількість колагенових волокон збільшувалась.

В опорних струнах передньої стулки мітрального клапана, часто, окрім поздовжнього розташування, еластичні волокна, що розсіяні під ендокардом, мали тенденцію до більш циркулярної

орієнтації (рис. 3). Значна товщина еластичної тканини на периферії струни, на нашу думку, діє як захисний бар'єр між колагеном і ніжним шаром ендотелію.

Серцевину, тобто стрижень нормально розташованої сухожилкової струни формують в

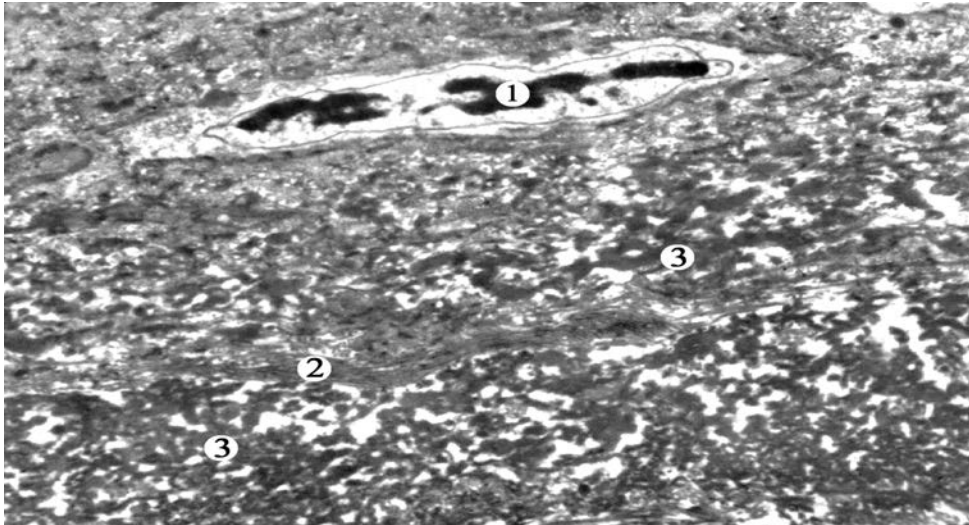


Рис.3. Підендокардіальний шар нормально розташованої сухожилкової струни передньої стулки мітрального клапана серця людини. Електронна мікрофотографія. Зб. 3200 x
1 - фіброцит; 2 - колагенові волокна; 3 - еластичні волокна.

Fig. 3. Subendocardium layer of normally located anterior leaflet chordae tendineae of the human mitral valve. Electron micrograph. 3200 x
1 - fibrocyte; 2 - collagen fibers; 3 - elastic fibers

основному глибше розташовані масивні пучки щільно упакованих колагенових волокон, які мають прямолінійну орієнтацію в товщі сухожилкової струни (рис.4). Колагенові волокна

забезпечують міцність і цілісність струни. У товщі струни також розташовується невелика кількість товстих і тонких еластичних волокон, які пронизують всю тканину сухожилкової струни.

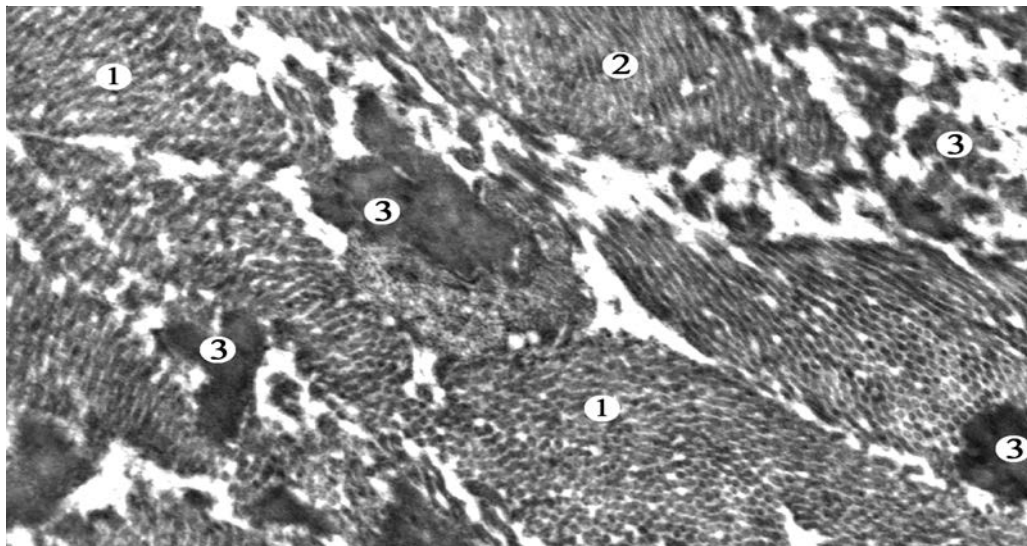


Рис.4. Фрагмент стрижня нормально розташованої сухожилкової струни мітрального клапана серця людини. Електронна мікрофотографія. Зб. 6400 x

1 - пучки колагенових волокон на поперечному перерізі; 2 - косо повздовжні колагенові волокна; 3 - еластичні волокна в поперечному перерізі.

Fig. 4. Fragment of the core of normally located chordae tendineae of the human mitral valve. Electron micrograph. 6400 x

1 - bundles of collagen fibers in cross section; 2 - obliquely-longitudinally collagen fibers; 3 - elastic fibers in cross section

Окрім волокнистих структур, у складі нормально розташованих сухожилкових струн виявлено клітини фібробластичного ряду: фібробласти та фіброцити, що підтверджує їх функціональне значення в складі сполучної тканини сухожилкових струн. Клітини продукують вуглеводно-білкові комплекси основної речовини (протеоглікани, глікозаміноглікани), а також утворюють

компоненти волокон (колаген та еластин), регулюють метаболізм і структурну стабільність волокнистих елементів сполучної тканини, здійснюють просторову структурну організацію сполучної тканини.

У нормально розташованих струнах були виявлені фібробласти овальної або витягнутої форми з відростками (рис. 5).

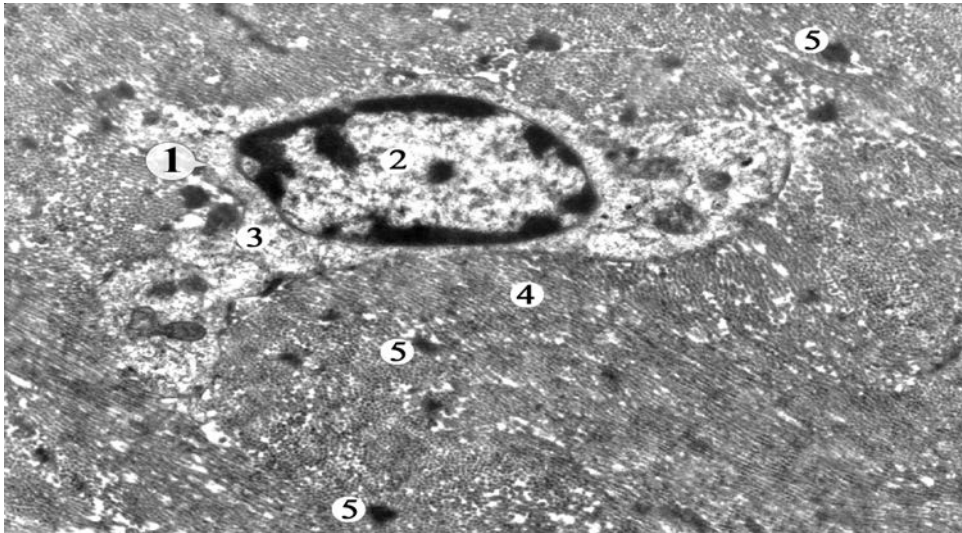


Рис.5. Фрагмент стрижня нормально розташованої сухожилкової струни передньої стулки мітрального клапана серця людини. Електронна мікрофотографія. Зб. 6400 x
1 - фібробласт; 2 - ядро; 3 - цитоплазма; 4 - колагенові волокна в поперечному перерізі; 5 - еластичні волокна на поперечному зрізі.

Fig. 5. Fragment of the core of normally located chordae tendineae of the human mitral valve. Electron micrograph. 6400 x 1 - fibroblasts; 2 - nucleus; 3 - cytoplasm; 4 - collagen fibers in cross section; 5 - elastic fiber in cross section

Ультрамiкроскопічно зрілі фібробласти мали вигляд великих клітин із відростками, що містили великі овальні ядра, в каріоплазмі яких переважав еухроматин. У цитоплазм клітин візуалізувалася добре розвинута гранулярна ендоплазматична

сітка, комплекс Гольджі, мітохондрії.

При субмікроскопічному дослідженні середньої третини сухожилкової струни, в її колагеново-еластичному шарі, ми виявили тучну клітину, або тканинний базофіл (рис.6).

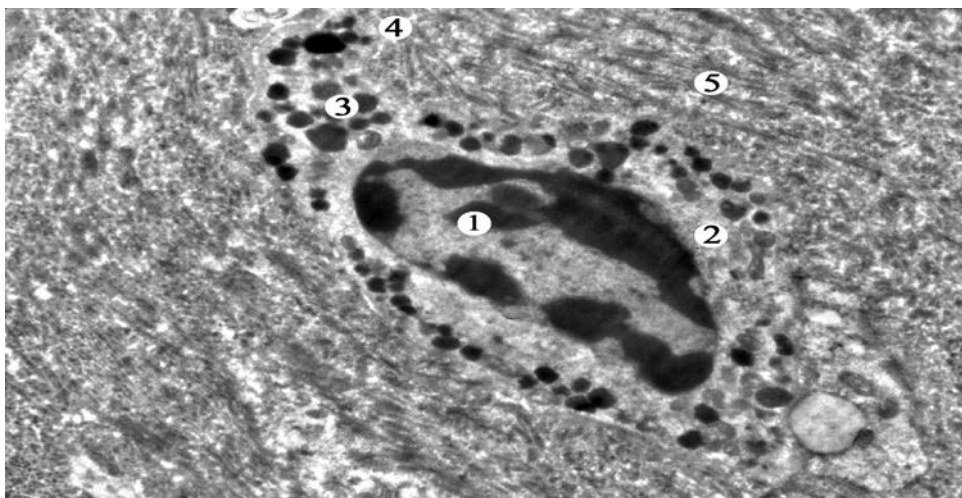


Рис. 6. Фрагмент середньої третини нормально розташованої сухожилкової струни мітрального клапана серця людини. Електронна мікрофотографія. Зб. 4800 x 1 - ядро тканинного базофіла, 2 - цитоплазма, 3 - гранули, 4 - цитоплазматичні вирости; 5 - колагенові волокна.

Fig. 6. Fragment of the middle third of normally located chordae tendineae of the human mitral valve. Electron micrograph. 4800 x 1 - nucleus of the mast cell; 2 - cytoplasm; 3 - granules; 4 - cytoplasmic processes; 5 - collagen fibers

Ядро тканинного базофіла було округлим, розташовувалося по центру клітини, каріоплазма була заповнена великою кількістю глибок конденсованого хроматину. В цитоплазмі клітини візуалізувалося небагато мітохондрій, помірно розвинуті гранулярна ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі. У цитоплазмі клітини також локалізувалися чисельні великі за розмірами гранули, що були різноманітними за своєю структурою та щільністю, та рівномірно заповнювали більшу частину цитоплазми клітини.

Локальні та віддалені ефекти тканинних базофілів реалізуються у здатності виробляти, зберігати та виділяти біологічно активні речовини: гепарин, гістамін, серотонін, дофамін, та у здатності регулювати проникність основної речовини.

Вони впливають на синтез і секрецію глікозаміногліканів, процеси регенерації, формування основної речовини та колагену.

Третина сухожилкової струни в ділянці прикріплення до соскоподібного м'язу характеризувалася розташуванням в підендокардіальному шарі більшою мірою колагенових волокон, що локалізувалися не щільно, інколи в різних напрямках, або у вигляді ялинки і малою кількістю еластичних волокон. Інколи можна було побачити серед колагенових волокон незрілі еластичні волокна (рис. 7).

У місцях прикріплення сухожилкових струн до стулок передсердно-шлуночкових клапанів і у самих клапанах спостерігалися складні переплетення колагенових і еластичних волокон.

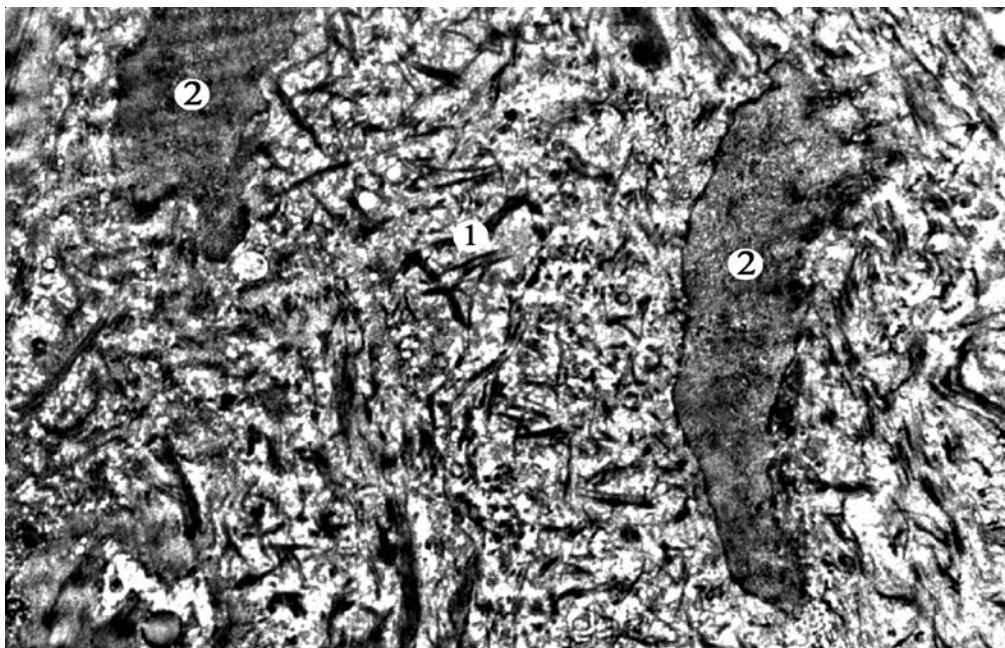


Рис. 7. Фрагмент ділянки прикріплення сухожилкової струни мітрального клапана серця людини до соскоподібного м'язу. Електронна мікрофотографія. Зб. 4800 х

1 - колагенові волокна; 2 - незрілі еластичні волокна.

Fig. 7. Fragment of the chordae tendineae of the human mitral valve inserting into papillary muscle. Electron micrograph. 4800 x

1 -collagen fibers; 2 - immature elastic fibers

Висновки

Дослідження дозволили отримати нову об'єктивну інформацію про особливості ультрамікроскопічної будови сухожилкових струн мітрального клапана людей у нормі, які в подальшому можуть стати підґрунтям для аналізу змін, виявлених при патології, зокрема патології сполучної тканини клапанного апарату серця.

Перспективи подальших досліджень

Дослідити методом електронної мікроскопії зміни в будові сухожилкових струн мітрального клапану серця людини, спричинені дисплазією сполучної тканини та порівняти їх з отриманими

результатами.

Література. 1. Соколов В. В. Сравнительная морфология клапанов сердца / В. В. Соколов. - Ростов-на-Дону, 2003. - 249 с. 2. Millingston-Sanders C. Stucture of chordae tendineae in the left ventricle of the human heart / C.Millingston-Sanders, A. Meir, L. Lavrence, C. Stolinski // J. Anat. - 1998. - Vol 192. - P. 573-581. 3. Козлов В.О. Сухожилкові струни серця: навчально-методичний посібник / В.О. Козлов, В.Г. Дзяк. - Дніпропетровськ: Ліра, 2006. - 128 с. 4. Ромбальская А.Р. Топография и значение в гемодинамике сухожильных нитей желудочков сердца человека / А.Р. Ромбальская // Морфология. - 2007. - Т. 131, № 3. - С. 89. 5. Roldan J. F. The connective tissue diseases and cardiovascular system / J.F. Rol-dan, R.A. O'Rurke, W.C. Roberts // Hurst's The Heart. - 2008. - P. 2033-2052. 6. Akhtar S, Meek KN. Ultrastructure abnormalities in proteoglycans collagen fibers and elastic fibers in normal and myxomatous mitral valve chordae tendineae. Cardiovascular Pathology. 1999; 8 (4):191-201. 7. Марченко С.П. Хирургическая анатомия

митрального клапана / С.П. Мар-ченко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. - 2005. - №5. - С. 11-15.

**ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЙ
ОРГАНИЗАЦИИ НОРМАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННЫХ
СУХОЖИЛЬНЫХ ХОРД МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА
СЕРДЦА ЧЕЛОВЕКА**

Л.А. Сарафинюк, Ю.Ю. Малик*

Резюме. Нормальное функционирование клапанного аппарата зависит, в первую очередь, от взаимосвязи его структурных компонентов. Топография и изменения в строении сухожильных струн приводит к несогласованной работе всего клапанного комплекса. Поэтому целью наших исследований было изучить особенности ультрамикроскопического строения сухожильных хорд митрального клапана сердца человека в норме. Результаты исследования показали, что сухожильные хорды были выстланы эндокардом. Подэндокардиальный слой мы рассматривали как периферический коллагеново-эластический слой сухожильной хорды. Сердцевину хорды формировали массивные пучки плотно упакованных коллагеновых волокон. Исследования позволили получить новую объективную информацию о некоторых ультраструктурных особенностях сухожильных хорд, которые в дальнейшем могут стать основой для анализа изменений, выявленных при патологии, в частности патологии соединительной ткани клапанного аппарата сердца.

Ключевые слова: сухожильные хорды, митральный клапан, коллагеновые волокна, эластические волокна.

**FEATURES OF ULTRASTRUCTURAL ORGANIZATION
OF NORMALLY LOCATED MITRAL VALVE CHORDAE
TENDINEAE OF THE HUMAN HEART**

L.A.Sarafiniuk, Yu.Yu. Malyk*

Abstract. The normal functioning of the valve apparatus depends on the relationship of its structural components. Changes in the topography and structure of the chordae tendineae result to uncoordinated work of the whole valvular complex. Therefore, the aim of our study was to investigate the features of ultramicroscopic structure of the human mitral valve chordae tendineae in health. The chordae tendineae were covered by endocardium. Subendocardial layer we considered as peripheral collagen-elastic layer of the chordae tendineae. Cor of the chordae is composed of bundles of densely packed collagen fibers. The investigations allowed to receive a new objective data on some ultrastructural peculiarities of the chordae tendineae of the human mitral valve that later on can become the basis for the analysis of the changes identified in the pathology, such as connective tissue disease heart valve apparatus or other pathology of the heart valve.

Key words: chordae tendineae, mitral valve, papillary muscles, collagen fibers, elastic fibers.

N.I. Pirogov National Medical University (Vinnitsa)*

Bukovynian State Medical University, Chernivtsi

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.102-107.

Надійшла до редакції 10.11.2014

Рецензент – проф. І.С. Давиденко

© Л.А. Сарафинюк, Ю.Ю. Малик, 2014

УДК 612.826.33 : 612.46 : 577.152.1

С.Б. Семененко,

І.Р. Тимофійчук

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ГІПЕРФУНКЦІЇ
ЕПІФІЗА НА ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНУ
ФУНКЦІЮ НИРОК**Ключові слова:** хроноритми, нирки,
епіфіз, шишкоподібна залоза.**Резюме.** У роботі досліджено особливості хроноритмічних перебудов іонорегулювальної функції нирок за умов гіперфункції епіфіза. Встановлено, що гіперфункція шишкоподібної залози (ШЗ) спричинила порушення циркадіанної організації іонорегулювальної функції нирок порівняно з контрольною групою тварин.**Вступ**

В останні десятиліття активно досліджуються механізми формування циркадіанних і циркануальних біоритмів [2]. Ритмічність розглядається як обов'язкова властивість живої матерії на всіх рівнях організації, а вивчення ритмів функціонування різних систем організму, чинників, що впливають на їх формування, представляє безпосередній інтерес для сучасної біології і медицини [5, 6]. Ниркам, як і іншим біологічним системам, притаманна чітка циркадіанна періодичність [3], тому зміни функціональної активності епіфіза призводять до перебудови хроноритмів ниркових функцій [1, 4].

Мета дослідження

Вивчити особливості впливу гіперфункції епіфіза на іонорегулювальну функцію нирок.

Матеріали і методи

Експерименти проводили на 72 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі і вологості повітря на стандартному харчовому раціоні. Контрольну групу склали тварини (n=36), які знаходилися в умовах звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т) упродовж 7 діб. Експериментальну групу склали тварини (n=36), які знаходилися в умовах постійної темряви (12.00Т:12.00Т) упродовж 7 діб. На 8-у добу тваринам проводили 5% водне навантаження підігрітою до кімнатної температури водогінною водою і вивчали параметри екскреторної функції нирок в умовах форсованого діурезу.

Експерименти проводили з 4-годинним інтервалом упродовж доби. Вивчали концентрацію, екскрецію, абсолютну та відносну реабсорбцію, проксимальний та дистальний транспорт іонів натрію, концентраційний індекс, натрій/калієвий коефіцієнт та кліренс іонів натрію. Результати обробляли статистично методом "Косинор-аналізу", а також параметричними методами варіаційної статистики. Діагностика функціональних особливостей базувалася на основі аналізу змін характеристик мезору (середньодобового рівня), амплітуди, акрофази та форми кривої циркадіанного ритму. Отримані індивідуальні хронограми для кожної тварини групували за принципом ідентичності максимальної акрофази і розраховували методом "Косинор-аналізу" пересічні для кожної групи хронограм мезор, амплітуду і фазову структуру (за інтервалом часу між акро- і батифазою).

Дослідження у контрольних та експериментальних тварин в нічний період доби проводили при слабкому (2 лк) червоному освітленні, яке практично не впливає на біосинтез мелатоніну ШЗ. Всі етапи експерименту проведені зі збереженням основних вимог Європейської конвенції з гуманного ставлення до тварин.

Отримані експериментальні дані обробляли на персональних комп'ютерах пакетом програм EXCE-2003 (Microsoft Corp., США). Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (\bar{x}), її дисперсії і погрішності середньої (S_x). Для виявлення вірогідності відмінностей результатів в експериментальних і контрольних

групах тварин визначали коефіцієнт Стюдента (t), після чого вивчали вірогідність відмінностей вибірок (p) і довірчий інтервал середньої за таблицями розподілу Стюдента. Вірогідними вважали значення, для яких $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

В умовах гіперфункції ШЗ істотні зміни спостерігали з боку іонорегулювальної функції нирок. Зокрема вірогідно підвищувався середньодобовий рівень концентрації іонів натрію у сечі (табл. 1). Високий натрійурез реєстрували в усі досліджувані проміжки доби. При цьому акрофаза залишалась незмінною, однак амплітуда ритму зросла на 35%.

Причиною високої концентрації іонів натрію у сечі була підвищена екскреція даного катіону, яка мала двофазну структуру, акрофаза ритму припадала на 20.00 год та 4.00 год. У всі періоди доби цей показник вірогідно перевищував контрольні дані (рис. 1).

Незважаючи на підвищену екскрецію іонів

натрію, зростала концентрація даного катіону у плазмі крові порівняно з показниками контрольних тварин (табл. 1).

Абсолютна і відносна реабсорбція іонів натрію вірогідно знижувалась упродовж доби.

Зміни з боку іонорегулювальної функції нирок характеризувались також вірогідно високим кліренсом іонів натрію упродовж періоду спостережень. Мезор становив $0,6 \pm 0,15$ мл/2 год і перевищував на 500% показники контрольних тварин (табл. 1).

Середньодобовий рівень ритму проксимального транспорту іонів натрію в усі досліджувані проміжки доби був нижчим, ніж у контрольної групи тварин, що ймовірно призводило до елімінації надлишку даного катіона з плазми крові (табл. 1). Дистальний транспорт також знижувався в усі проміжки доби. Амплітуда ритму вірогідно збільшувалася на 33%, а мезор зменшувався на 78% порівняно з контрольними даними (табл. 1). При цьому фазова структура ритму не змінювалась.

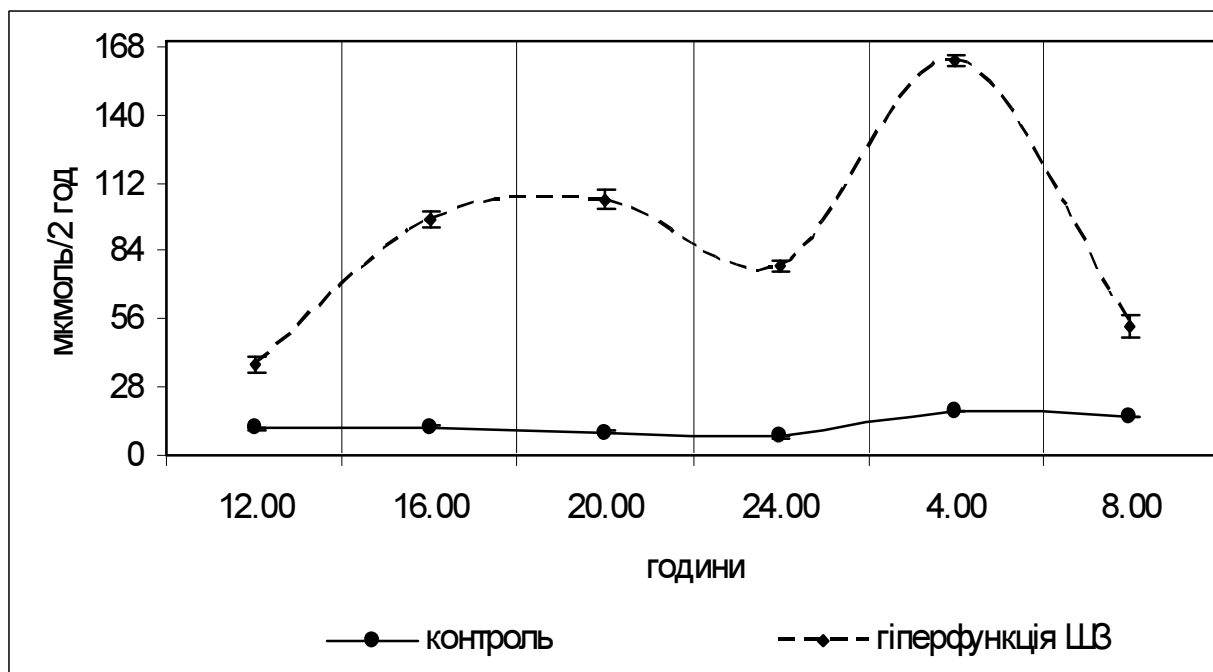


Рис. 1. Хроноритми екскреції іонів натрію у сечі (мкмоль/2 год) щурів з гіперфункцією шишкоподібної залози

Таблиця 1

Вплив гіперфункції шишкоподібної залози на мезор і амплітуду ритмів ниркового транспорту іонів натрію у білих щурів ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Контрольні тварини (n=36)		Гіперфункція шишкоподібної залози (n=36)	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Концентрація іонів натрію у сечі, ммоль/л	3,9±0,19	29,2±1,61	30,2±1,76 p<0,001	34,6±0,93 p<0,01
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год	12,2±1,62	32,5±2,61	89,4±2,17 p<0,001	48,7±0,93 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	2,2±0,14	26,9±1,91	23,1±0,91 p<0,001	33,2±0,93 p<0,01
Концентрація іонів натрію у плазмі, ммоль/л	123,7±3,82	5,0±1,21	138,9±2,52 p<0,001	4,9±0,93
Натрій/калієвий коефіцієнт, од	0,3±0,05	41,7±1,51	3,6±0,63 p<0,001	36,6±0,93 p<0,01
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв.	77,1±3,18	19,1±1,02	51,4±2,96 p<0,001	28,8±0,14 p<0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	76,9±2,35	9,0±0,82	50,6±1,25 p<0,001	28,6±0,12 p<0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,9±0,02	0,1±0,01	98,6±0,24 p<0,001	0,4±0,01 p<0,001
Кліренс іонів натрію, мл/2 год	0,1±0,01	28,3±2,41	0,6±0,15 p<0,01	46,9±1,11 p<0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	3,1±0,09	18,8±0,42	2,2±0,35	32,3±1,22 p<0,001
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	8,9±0,17	20,2±0,41	5,8±0,14 p<0,001	29,1±2,54 p<0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год.	385,4±13,46	21,1±0,41	302,3±1,82 p<0,001	32,7±2,33 p<0,001
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	11,8±0,29	4,2±0,41	12,9±0,25 p<0,05	6,1±1,91
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,6±0,07	32,4±0,41	0,7±0,06	19,6±1,11 p<0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,1±0,01	34,4±0,41	0,2±0,08	49,9±1,55

Примітки:

p – вірогідність різниці між показниками дослідних та контрольних тварин;

n – кількість тварин.

Висновки

Таким чином, проведена серія експериментів свідчить, що в умовах гіперфункції ШЗ зміни хроноструктури іонорегулювальної функції нирок мають компенсаторний характер:

-гіперфункція ШЗ вірогідно знижує середньодобовий рівень реабсорбції іонів натрію, що призводить до високого натрійурезу упродовж всього періоду спостережень;

-знижувався базисний рівень проксимального транспорту іонів натрію;

- знижувався вірогідно мезор і підвищувалася амплітуда ритму дистального транспорту іонів натрію зі збереженням його фазової структури;

Перспективи подальших досліджень

Виявлення особливостей хроноритмічних перебудов іонорегулювальної функції нирок в умовах гіперфункції ШЗ є важливим для пізнання механізмів виникнення і розвитку патологічних станів, що надасть можливість покращити ранню діагностику, удосконалити

лікування ниркової патології і своєчасно проводити профілактичні заходи.

Література. 1. Брюханов В. М. Роль почки в регуляции суточных ритмов организации // В. М. Брюханов, А. О. Зверев // Нефрология. - 2010. - Т. 14, № 3. - С. 17-31. 2. Гончарова Н.Д. Пинеальная железа и возрастная патология (механизмы и коррекция) / Н.Д. Гончарова, В.Х. Хавинсон, Б.А. Лапин // СПб.: Наука. - 2007. - С. 168. 3. Значение мелатонина в диагностике некоторых заболеваний внутренних органов и перспективы его применения в практической медицине / [Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Кветная Т.В. и др.] // Мед. акад. ж. - 2007. - Т. 7, № 2. - С. 95-103. 4. Наточин Ю. В. Водно-солевой гомеостаз - роль рефлексов, гормонов, инкретинов, аутокоидов / Ю. В. Наточин // Физиол.ж. - 2011. - Т. 57, № 5. - С. 13-15. 5. Dubocovich M.L. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation / M.L. Dubocovich // Sleep Med. - 2007. - Suppl. 3. - P. 34-42. 6. Jom Lars Olof. Hour does light affect melatonin / Jom Lars Olof., Jonsson Anders // Med. Hypotheses. - 2008. - Т. 71, № 3. - P. 458.

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ГИПЕРФУНКЦИИ ЭПИФИЗА НА ИОНРЕГУЛИРУЮЩУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК

С.Б.Семененко, И.Р.Тимофійчук

Резюме. В работе рассмотрены особенности хроноритмических перестроек ионорегулирующей функции

почек в условиях гиперфункции эпифиза. Установлено, что гиперфункция шишковидной железы привела к нарушениям циркадианной организации ионорегулирующей функции почек в сравнении с контрольной группой животных.

Ключевые слова: хроноритмы, почки, эпифиз, шишковидная железа.

THE SPECIFIC FEATURES OF HYPERFUNCTION EPHYPHISIS INFLUENCE ON THE ION-REGULATING FUNCTION OF THE KIDNEYS

S.B. Semenenko, I.R. Tymofiychuk

Abstract. Specific features of chronorhythmologic changes of the ion-regulating function of the kidneys under the hyperfunction of the epiphysis are considered in the paper. It has been established that the hyperfunction of the pineal gland resulted in circadian organization disturbances the ion-regulating function in comparison with relation the control group of animals.

Key words: circadian rhythm, kidneys, epiphysis, pineal gland.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.108-111.

Надійшла до редакції 01.10.2014

Рецензент – проф. Ю.Є.Роговий

© С.Б.Семененко, И.Р. Тимофійчук, 2014

УДК 616.831-001.34-07:(616.152.15+616.152.76)-07

М.Г. Семчишин¹,В.М. Шевага²,Б.В. Задорожна²

Державний заклад клінічна лікарня
"Державно-територіальне-галузево
об'єднання" Львівської залізниці¹,
Львівський національний медичний
університет ім. Данила Галицького²

ЧЕРЕПНО-МОЗКОВА ТРАВМА ТА ХІМІЧНІ ЕЛЕМЕНТИ - ЙОД І ХРОМ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ

Ключові слова: йод, хром, черепно-мозкова травма, гострий і проміжний період.

Резюме. За допомогою методу атомно-абсорбційної спектроскопії було визначено вміст йоду і хрому в сироватці крові хворих з черепно-мозковою травмою (ЧМТ) легкого і середнього ступеня тяжкості в гострому і проміжному періодах. Встановлено, що рівень цих мікроелементів достовірно не змінювався відносно контролю і вони не можуть бути специфічними маркерами травматичного процесу, що диктує необхідність проведення подальших наукових досліджень у цьому напрямку.

Вступ

Висока питома вага черепно - мозкової травми (ЧМТ) в загальній захворюваності і травматизмі населення, як одна із причин тимчасової і стійкої втрати працездатності та смертності, обумовлює актуальність проблеми. З року в рік кількість хворих з отриманою ЧМТ зростає. Відмічається високий рівень інвалідності в осіб працездатного віку. У зв'язку з цим черепно - мозковий травматизм є не тільки медичною, але і соціально - економічною проблемою [3, 9, 10].

У хворих, які перенесли ЧМТ (легкого і середнього ступеня тяжкості) розвивається ряд патологічних порушень, зокрема зміни мікроелементного обміну [5, 6, 8, 11]. Відомо, що фізіологічна функція хрому сприяє синтезу та відповідає за цілісність структур нуклеїнових кислот, а при взаємодії з йодом він підтримує функціонування щитоподібної залози. Терапевтична цінність хрому полягає в сприянні зменшенню вираженості хронічної втоми і головного болю [1, 2, 5, 7]. Тому можна припустити, що виникнення дефіциту чи надлишку концентрації даних металів, зокрема при ЧМТ, може бути пусковим механізмом запуску цілого ряду патологічних реакцій і потребуватиме відповідної корекції.

Мета дослідження

Визначити вміст йоду і хрому в сироватці крові хворих з ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах.

Матеріал і методи

Проведено клінічне і лабораторне обстеження 283 хворих з легким і середнім ступенями тяжкості черепно-мозковою травмою в гострому і

проміжному періодах. У всіх пацієнтів факт травми підтверджений документально історією хвороби. Комплексне обстеження включало клініко-неврологічне, психофізіологічне, інструментальне і лабораторне (забір крові з вени натще на 1 - 2, 3 - 5, 7 - 10, 14 - 21 добу, через 1 і 3 місяці після травми) дослідження. Концентрацію мікроелементів визначали методом атомно - абсорбційної спектроскопії [4]. Принцип роботи ґрунтувався на переведенні аналізованої проби в атомарний стан з подальшим фотометричним перетворенням в електричний сигнал, який вимірюється і реєструється на самописці. Перевагою даного методу над іншими аналітичними методами є висока селективність, чутливість, швидкість виконання аналізу. Виконували забір крові, центрифугували її і отримували сироватку, яку змішували з соляною (азотною) кислотою і розбавляли суміш дистильованою водою до розведення 1 : 10. Готували еталонні водні розчини мікроелементів у розведеннях 0,1; 0,5; 1,0. Через 1 добу після екстрагування хімічних елементів суміш фільтрували і отримували прозорі проби, в яких знаходились хімічні елементи. Вміст мікроелементів визначали на атомно-абсорбційному спектроскопі з графітовим електротермічним атомізатором. Аналіз проб здійснювали за допомогою порівняння показників в пробах з стандартними показниками. Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів варіаційного ряду за допомогою пакета комп'ютерних програм "Microsoft Excel", адаптованих для медико-біологічних досліджень. Різницю результатів вважали достовірною при значеннях $p < 0,05$.

© М.Г. Семчишин, В.М. Шевага, Б.В. Задорожна, 2014

Обговорення результатів дослідження

Хворі з ЧМТ віком від 20 до 55 років були розподілені на три групи. Перша - 143 пацієнти зі струсом головного мозку (СГМ), друга - 119 осіб із забоем головного мозку легкого ступеня (ЗГМЛС), третя - 21 особа із забоем головного мозку середнього ступеня (ЗГМСС), групу порівняння склали 20 практично здорових осіб віком 18 - 50 років.

Проведені нами дослідження виявили недос-

товірні порушення мікроелементного обміну йоду і хрому при ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах. Результати аналізу на вміст йоду і хрому в сироватці крові хворих наведені в таблицях 1, 2.

Як видно із табл. 1, у жодній із трьох досліджуваних груп хворих ми не виявили вірогідних різниць концентрації хрому в межах кожної групи по відношенню до контролю та подово (p>0,05).

Таблиця 1

Концентрація хрому (нмоль/л) у хворих з ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах та в здорових осіб

Групи хворих	Хром, нмоль/л					
	1 – 2 доба	3 – 5 доба	7 – 10 доба	14 – 21 доба	через 1 місяць	через 3 місяці
СГМ	2,052± 0,018 p>0,05	2,056± 0,018 p>0,05	2,055± 0,018 p>0,05	2,053± 0,018 p>0,05	2,053± 0,018 p>0,05	2,052± 0,018 p>0,05
ЗГМЛС	2,182± 0,0098 p>0,05	2,194± 0,0095 p>0,05	2,189± 0,009 p>0,05	2,186± 0,010 p>0,05	2,184± 0,0097 p>0,05	2,182± 0,0098 p>0,05
ЗГМСС	2,240± 0,016 p>0,05	2,251± 0,012 p>0,05	2,247± 0,012 p>0,05	2,244± 0,014 p>0,05	2,241± 0,016 p>0,05	2,240± 0,016 p>0,05
Контрольна група	2,260±0,128					

p – вірогідність змін по відношенню до контролю

Таблиця 2

Концентрація йоду (нмоль/л) у хворих з ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах та в здорових осіб

Групи хворих	Йод, нмоль/л					
	1 – 2 доба	3 – 5 доба	7 – 10 доба	14 – 21 доба	через 1 місяць	через 3 місяці
СГМ	0,447± 0,009 p>0,05	0,449± 0,009 p>0,05	0,442± 0,008 p>0,05	0,453± 0,009 p>0,05	0,459± 0,008 p>0,05	0,456± 0,008 p>0,05
ЗГМЛС	0,459± 0,009 p>0,05	0,460± 0,009 p>0,05	0,465± 0,009 p>0,05	0,456± 0,009 p>0,05	0,453± 0,009 p>0,05	0,450± 0,009 p>0,05
ЗГМСС	0,475± 0,0098 p>0,05	0,487± 0,010 p>0,05	0,481± 0,010 p>0,05	0,478± 0,011 p>0,05	0,477± 0,0098 p>0,05	0,470± 0,009 p>0,05
Контрольна група	0,461±0,028					

p – вірогідність змін по відношенню до контролю

Аналізуючи дані табл. 2 відмічаємо, що вміст йоду в трьох групах обстежених нами хворих з ЧМТ не відрізнявся від показника контрольної групи (p>0,05) і був незмінним в межах кожної групи подово (p>0,05).

Висновки

1. Вміст йоду в сироватці крові хворих з ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах змінювався незначно і не відрізнявся від показників контрольної групи.

2. Концентрація хрому в крові хворих із ГГМ, ЗГМЛС і ЗГМСС суттєво не відрізнялась від показника групи порівняння.

3. Оскільки при ЧМТ не спостерігається суттєвого дисбалансу щодо рівня хрому і йоду в сироватці крові хворих, то отримані показники їх вмісту доцільно використовувати як нормативні. Це свідчить про те, що вони не відіграють важливої ролі в метаболічних і нейрохімічних процесах при ЧМТ.

Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення ролі хрому та йоду у метаболічній адаптації сприятиме розробленню методів діагностики та пошуку шляхів нормалізації мікроелементного балансу, що є перспективним науковим напрямком у теоретичній і практичній медицині.

Література. 1. Громова О.А. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О.А. Громова, А.В. Кудрин. - М.: АЛЕВ-В, 2001. - 272 с. 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. Металлы и сплавы. Анализ и исследование. Методы атомной спектроскопии. Атомно-эмиссионный, атомно-абсорбционный и рентгенофлуоресцентный анализ / Справочник под ред. В.И. Мосичева. - СПб.: НПО "Профессионал", 2006. - 716 с. 5. Микроэлементозы человека / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчков. - М.: Медицина, 1991. - 496 с. 6. Скальный А.В. Биоэлементы в медицине / А.В. Скальный, И.Ф. Рудаков. - М.: Мир, 2004. - 272 с. 7. Скальный А.В. Микроэлементы для нашего здоровья / А.В. Скальный. - М.: Оникс - XXI век, 2003. - 238 с. 8. Современные представления о патогенезе закрытой черепно-мозговой травмы / Под ред. Е.Г. Педаченко. - Киев: ТОВ "Задруга", 1996. - 282 с. 9. Черепно-мозговая травма: сучасні принципи невідкладної допомоги: [навч. посіб.] / Є. Г. Педаченко, І. П. Шлапак, А. П. Гук, М. М. Пилипенко. - К.: ВАРТА, 2007. - 312 с. 10. 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. 11. Skalny A.V. Development of the concept of bioelements and the prospects of bioelementology / A.V. Skalny // Trace Elements in Medicine. - 2009. - V. 10. - P. 1 - 6.

ЧЕРЕПНО-МОЗГОВАЯ ТРАВМА И ХИМИЧЕСКИЕ ЭЛЕМЕНТЫ - ЙОД И ХРОМ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ

Резюме. С помощью метода атомно-абсорбционной спектроскопии было изучено содержание йода и хрома в сыворотке крови больных с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) легкой и средней степени тяжести в остром и промежуточном периодах. Установлено, что уровень этих микроэлементов достоверно не изменялся относительно контроля и они не могут быть специфическими маркерами травматического процесса, что диктует необходимость проведения дальнейших научных исследований в этом направлении.

Ключевые слова: йод, хром, черепно-мозговая травма, острый и промежуточный период.

CRANIOCEREBRAL INJURY AND CHEMICAL ELEMENTS - IODINE AND CHROMIUM IN PATIENTS' OF BLOOD SERUM

M.G. Semchyshyn1, V.M. Shevaga2, B.V. Zadorozhna2

The purpose. To study clinical course and the dynamics of changes the concentration of iodine and chromium in the blood serum of the patients with craniocerebral injury (CCI).

Methods. By means of atomic-absorption spectroscopy the iodine and chromium content in the blood serum of 283 patients during acute and intermediate periods of mild and moderate degree of severity of CCI and 20 persons of the control group has been studied.

Results. It has been established that iodine and chromium level in the blood serum significantly did not change relatively the control.

Area of results' application. Neurology.

Conclusion. The revealed of changes cannot be the significant markers of traumatic process.

Key words: iodine, chromium, craniocerebral 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, №4 (50). - P.112-114.

Надійшла до редакції 10.11.2014

Рецензент – проф. В.М.Пашковський

© М.Г. Семчишин, В.М. Шевага, Б.В. Задорожна, 2014

UDC 616.33-002.44-036.1-08-053.2:577.175.8:612.017.1

*T.V. Sorokman,**S.V. Sokolnyk,**D.R. Andriychuk*Bukovinian State Medical University
(Chernivtsi)

INFLUENCE OF ALLELIC VARIANTS OF POLYMORPHIC GENES OF INTERLEUKINS, NITRIC OXIDE INDUCED SYNTHASE AND THEIR RECEPTORS IN THE COURSE OF HELICOBACTER- ASSOCIATED PEPTIC ULCER DISEASE IN CHILDREN

Key words: children, peptic ulcer disease, allelic polymorphisms of immunoregulative cytokines, induced NO-synthase.

Abstract. This paper presents the results of the analysis of the distribution of allelic polymorphism of interleukin-1beta gene, -8, receptor antagonist and interleukin-1-induced NO-synthase in children of Chernivtsi region suffering from stomach ulcer and duodenal ulcer and healthy ones. It has been established that susceptibility to peptic ulcer disease is associated with the presence of the following genotypes: IL-1 β -511C/C, R4/R4 IL-1Ra, IL-8-251A/T and C/C G954C in the promoter area of the gene induced NO-synthase.

Introduction

Diseases of the digestive system have always been in the focus of doctors because of high prevalence, course and feature of a high risk of early disability. Peptic ulcer disease (PUD) due to the increasing frequency and its leading place in the structure of diseases of gastroduodenal region is of the most social and health value among them [12].

Modern understanding of the formation and development of PUD are based on generalizing the concept of an imbalance between factors of aggression and defense, and are discussed in the context of the persistence of *H. pylori* [2]. A key element in the development of ulcer is not only lasted *H. pylori* infection in the organism, but also intimately involved in the process cells of immune system [3].

Disregulation mechanisms of the immune response of the macroorganism are associated with the direct cytopathic effect of *H. pylori* that potentiates the synthesis of proinflammatory cytokines - important factors of mucosa membrane damage (MM) of the stomach and duodenum (DU) and causes reorganization of its cells, manifested by expression of genes responsible for the synthesis of interleukin [4]. Effects of cytokines on the one hand, is inappropriate activation of the immune system (increased apoptosis of immune cells with subsequent elimination), and on the other hand - the imbalance between the processes of programmed death of epithelial cells and their proliferation [7]. Increased cell death contributes to the development of ulcers of the stomach and duodenum [2].

Infection of the stomach and duodenum *H. pylori* enhances expression induced NO-synthase (i-NOS), which regulates the action of one of the most

important biological mediators parietal cells of the stomach - nitric oxide (NO) [9]. The latter belong to the most important factors of protection of the stomach and duodenum, which supports an active vasodilation, regulates basal blood flow and blood pressure [1, 13].

A large amount of data as to involvement of different polymorphic genes of interleukins and i-NOS and susceptibility to the formation of many socially significant diseases associated with long-term persistence of the pathogen, that determines the course of the disease and the occurrence of complications [7, 10].

Taking into account non mono semantic data the role of specific gene polymorphisms of interleukins and i-NOS in the development of helicobacter-positive ulcer, the priority is to study association of the disease with a number of allelic variants of polymorphic genes of interleukins, i-NOS and their receptors in children.

Objective

To analyze the significance of allelic polymorphism of interleukin-1beta gene, -8, receptor antagonist and interleukin-1 gene, induced NO-synthase in the development and course of peptic ulcer disease in children.

Material and methods

The study involved 120 children aged 7-18 years, patients with ulcer (group under study) and 100 healthy children of appropriate age (comparative group). The average age of the children was $12,6 \pm 3,2$ years. Children in both groups are Ukrainians, living in Chernivtsi and Chernivtsi region. Verification of

clinical diagnosis of PUD was conducted in accordance with protocol of the specialty "Pediatric Gastroenterology" (Ministry of Health Care of Ukraine № 59 of 29.01.2013 year) on the basis of clinical, endoscopic (using endoscopic "Pentax FG-24P", according to "the Sydney system" (1990) taking into account the specifics of the study in children (S.Ya. Doletskyy, 1984) and morphological (holding MM biopsy under general rules on assessment of morphological changes of MM according to the "Sydney-Houston system" in sections, hematoxylin and eosin painted using a visual analogue scale semi-quantitative assessment of morphological changes (M.F. Dixon, 1996) in points (0-3 degrees of severity) according five criteria: the severity of chronic inflammation, its activity, sowing *H. pylori*, the presence of atrophy and intestinal metaplasia). Studies of acid production functions of the stomach were performed using a pH-meter "IKSH 2". *H. pylori* infection confirmed by brush biopsy ("the Sydney-Houston system", 1996) with the preparation of smears for cytoscopic study to determine *H. pylori* and its degree of sowing by L.I. Aruin (1998); ELISA for the conventional method using diagnostic test kits "HelikoBest antibodies" (set of reagents for "Vector BEST" (Russian Federation)) with the detection of antibodies to CagA *H. pylori* antigen in serum.

Study of gene polymorphism of interleukin IL-1 β -511C/T, IL-8-251A/T, IL-1Ra VNTR and i-NOS was performed by restriction analysis of amplification products specific areas of the genome. Analysis of amplificative products was performed by electrophoresis in 3% agarose gel with etyidium-bromide and visualized under UV light using computer video. The distribution of genotypes of polymorphic loci studied by checking for compliance with Hardy-Weinberg equilibrium using the criterion χ^2 . To test the significance of the overall extent of communication nonparametric test of Pearson (χ^2) and the figure odds ratio (OR) were used. Statistical analysis of the data was performed using computer software package "Statistica 6.0".

Results and discussion

Estimation of the distribution of polymorphism gene IL-1 β -511C/T showed that risk of ulcer is associated with the presence of low productive allele IL-1 β -511*C and homozygous genotype IL-1 β -511C/C (OR = 2,90, [1,99-4,24] and OR = 6,47, [3,53-11,84], respectively) in children in the population of Chernivtsi region. In its turn high productive allele IL-1 β -511*T heterozygous genotype and IL-1 β -511C/T and exhibit protective effect associated with a reduced risk of developing the disease (OR = 0,34, [0,24-0,50] and OR = 0,26 [0,15-0,44], respectively).

Analysis of the distribution of genotypes and alleles of the gene IL-1 β -511C/T in children of the basic group according to age and course of the disease found no probable associative connections.

Allele R4 IL-1Ra ($\chi^2 = 28,21$, $p < 0,0001$) prevalence was registered among children of the main group whereas allele R2 IL-1Ra ($p < 0,05$) occurred significantly more frequent in children of comparison group. Homozygous genotype R4/R4 IL-1Ra (32,0 % and 47,3 %, $\chi^2 = 5,82$, $p < 0,01$) dominated likely in sick individuals. Instead of, in children of the comparison group homozygous genotype R2/R2 IL-1Ra (34,0 % and 12,7 %, $\chi^2 = 16,35$, $p < 0,0001$) was diagnosed more often.

Thus, allele R4 IL-1Ra (OR = 2,21, [1,32-3,71]) and genotype R4/R4 IL-1Ra (OR = 1,91, [1,12-3,24]) can serve as predictors of the risk of duodenum ulcer disease in children. Allele R2 IL-1Ra (OR = 0,44, [0,26-0,75]) and the genotype of R2/R2 IL-1Ra (OR = 0,28, [0,15-0,53]) proved to be protective factors.

It should be noted that the indirect reaction as to IL-1 β and IL-1Ra, which cause destructive processes depend on the combination of genotypes of polymorphic loci persons relevant genes [4]. In this connection, it has been set the frequency of detection of haplotypes different combinations in patients and healthy children.

It has been established that the risk of ulcer increase 5,52 times in the presence of combinations of genotypes IL-1 β -511C/C and R4/R4 IL-1Ra (OR = 5,52, [2,65-11,47]) and 3,48 times in the registration haplotype IL-1 β -511C/C and R2/R4 IL-1Ra (OR = 3,48, [1,15-10,56]). Haplotype IL-1 β -511C/T and R2/R2 IL-1Ra can serve as a marker of resistance to disease development in children (OR = 0,09, [0,03-0,24]).

Significant difference in the distribution of haplotype frequencies of genes IL-1 β -511C/T and IL-1Ra, depending on the age and course of the disease we have not found.

Role of allelic variants of the gene polymorphisms IL-8-251A/T in the pathogenesis of ulcer is not ambiguous. The allele IL-8-251*A is considered to be associated with progression of atrophic changes in MM, which increases the risk of ulcer in the Korean population [8], other researchers have shown a relationship between carrier genotype IL-8-251T/T and development of duodenal ulcers [11].

In this study it has been found that in children of the main group frequency of "mutant" allele IL-8-251*A is significantly higher and frequency of "wild" allele of IL-8-251*T is significantly lower than in the comparison group (50,3 % and 24,0 % and 49,7 % and 76,0 %, respectively, $\chi^2 = 34,73$, $p < 0,0001$). Heterozygous genotype of IL-8-251A/T is 2,3 times

more often found in children with UD, which was significantly higher with respect to its frequency in the healthy group ($\chi^2 = 28,96$, $p < 0,001$). However, homozygous for the "wild" allele genotype of IL-8-251T/T was diagnosed in patients of the main group 3,3 times less likely than in children of the comparison group ($\chi^2 = 49,19$, $p < 0,001$).

Thus, "mutant" allele of IL-8-251*A (OR = 3,21 [2,16-4,77]) and heterozygous genotype of IL-8-251A/T (OR = 4,39 [2,52 -7,64]) are prognostic marker of risk of ulcer and the presence of "wild" allele of IL-8-251*T (OR = 0,31 [0,21-0,46]) and homozygous genotype IL-8-251T/T (OR = 0,14 [0,08-0,25]) may serve as protective markers of the disease development.

"Mutant" allele of IL-8-251*A and homozygous genotype IL-8-251A/A are adverse prognostic features, which can increase the risk of ulcer in boys (OR = 1,72 [1,09-2,72] and OR = 2,75 [1,14-6,67], respectively).

To determine the relationship of different polymorphic variants of the gene with the development of ulcer attention should be paid to systems of intergene interaction.

It has been determined that the combination of IL-1 β -511C/C, R4/R4 IL-1Ra, IL-8-251A/T ($\chi^2 = 27,97$, $p < 0,001$) risk of the disease will increased 19,1 times (OR = 19,1 [4,49-80,8]); IL-1 β -511C/C, R4/R4 IL-1Ra, IL-8-251A/A and IL-1 β -511C/C, R2/R4 IL-1Ra, IL-8-251A/T - 6,32 times (OR = 6,32, [0,79-50,7]). The risk will be the smallest in case of combination of the following genotypes: IL-1 β -511C/T, R2/R2 IL-1Ra, IL-8-251T/T (OR = 0,02, [0,00-0,18]).

Taking into consideration the importance and relevance of NO significance in the pathology of gastrointestinal tract molecular genetic study of children with UD has been carried out - namely G954C polymorphism i-NOS promoter gene for single nucleotide replacement was identified [10].

"Wild" allele G and genotype GG was met with almost equal frequency in children in both groups ($p > 0,05$). Thus the indices of OR were less than one, indicating a possible protective effect of the allele and genotype.

In patients with PUD the mutant allele C occurred 2 times, and GC genotype in 1,83 times more often than in practically healthy children; genotype CC - only in children of the main group. Analysis of epidemiological indices of OR showed that probability of the disease development increases by 1,3 times (95% CI [0,52-3,29], $\chi^2 = 8,41$, $p = 0,012$) in the presence of GC genotype and 3,9 times (95% CI [0,21-73,83], $\chi^2 = 9,6$, $p = 0,0007$) in the case of genotype CC. It should be noted that genotype CC was diag-

nosed in children with complicated course of ulcer.

The frequency distribution of genotypes according to sex, in general, was almost the same as for the children of the main group and the comparison group of persons.

Thus, the identification of patterns of implementation allelic variants of polymorphism gene of interleukins and induced NO-synthase is an important link disorder of immunoreactivity of macroorganism in the pathogenesis of helicobacter-associated ulcer, whose development is the result of molecular genetic determination of the immune system.

Conclusions

1. Factor increased risk of peptic ulcer disease in children Chernivtsi region is carrier genotypes genes IL-1 β -511C/C, R4/R4 IL-1Ra, IL-8-251A/T R4 and CC i-NOS G954C. The highest risk of disease observed in the combination of the above genotypes of interleukin genes.

2. Genotype genes IL-1 β -511C/T, R2/R2 IL-1Ra, IL-8-251T/T genotype and their combination CC G954C i-NOS may serve as protectors of development of peptic ulcer in children of Chernivtsi region.

Prospects for further research

Prospects for future research are to develop a unified algorithm for diagnosis and prognosis of the development and course of peptic ulcer disease in children, that in its turn will allow to carry out differentiated genotype-specific treatment of nosology.

References. 1. Андрійчук Д.Р. Моноксид нітрогену та виразкова хвороба в дітей: сучасний погляд на проблему / Д.Р. Андрійчук // Укр. мед. альманах. - 2012. - Том 15, № 2. - С. 36-37. 2. Система прогнозування розвитку язвенної болізни дванадцятиперстної кишки у дітей з використанням математичного аналізу впливу генетических факторів / Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Д.Р. Андрійчук, Л.Ю. Хлуновська // Молекулярні основи клінічної медицини - можливе і реальне: Рос. конгрес с междунар. уч. 18-20 июня 2012 г.: матер. - СПб, 2012 г. - С. 75-76. 3. El-Omar E.M. The importance of interleukin-1 in Helicobacter pylori associated disease // Gut. - 2011. - Vol. 48. - P. 743-747. 4. Furuta T. Interleukin-1 β polymorphisms increase risk of hypochlorhydria and atrophic gastritis and reduce risk of duodenal ulcer recurrence in Japan. / T. Furuta, E.M. El-Omar, F. Xiao // Gastroenterology. - 2006. - Vol. 123. - P. 92-105. 5. Garcia-Gonzalez M.A. The polymorphic IL-10 and IL-1RN genes in the aetiopathogenesis of peptic ulcer / M.A. Garcia-Gonzalez, A. Lanas, S. Santolaria // Clin. Exp. Immunol. - 2011. - Vol. 125, №3. - P. 368-371. 6. Gene IL-8-251A/T as a prognostic test of probability of duodenal ulcer in children / T. Sorokman, S. Sokolnyk, P. Moldovan [et al.] // Arch. Euromedica. - 2012. - Vol. 1. - P. 21-24. 7. Genetic aspects of Helicobacter-associated diseases in the gastroduodenal tract of children / T. Sorokman, S. Sokolnyk, P. Moldovan [et al.] // Int. J. of Biomedicine. - 2012. - Vol. 2(4). - P. 287-289. 8. Haghazali M. Proinflammatory cytokines and thrombomodulin in patients with peptic ulcer disease and gastric cancer, infected with Helicobacter pylori / M. Haghazali, M. Molaei, R. Mashayekhi // Indian J. Pathol. Microbiol. - 2011. - Vol. 54, №1. - P. 103-106. 9. Konturek S.J. Inhibition of nitric oxide synthase delays healing of chronic gastric ulcers / S.J. Konturek, T. Brzozowski, J. Majka // Eur. J. Pharmacol. -

2006. - Vol. 239. - P. 215-217. 10. Lewis N.D. Arginase II restricts host defense to Helicobacter pylori by attenuating inducible nitric oxide synthase translation in macrophages / N.D. Lewis, M. Asim, D.P. Barry // J Immunol. - 2010. - №184(5). - P. 2572-2582. 11. Ritter B. Differential effects of multiplicity of infection on Helicobacter pylori-induced signaling pathways and interleukin-8 gene transcription / B. Ritter, P. Kilian, M.R. Rebol // J. Clin. Immun. - 2011. - Vol. 31(1). - P. 60-68. 12. Sokolnyk S.V. Genetic Polymorphisms of Interleukin-1beta and Interleukin-1 Receptor Antagonist are associated with Helicobacter pylori-induced duodenal ulcer in children from Ukraine / S.V. Sokolnyk // Eur. Applied Sciences. - 2012. - Vol. 1. - P. 94-97. 13. Yang Y.Q. Changes of iNOS, P53 and apoptosis in III degrees pressure ulcer / Y.Q. Yang, C.Y. Zhang, Y. Sun // Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. - 2011. - № 27 (1). - P. 50-51.

**ВПЛИВ АЛЕЛЬНИХ ВАРИАНТІВ ПОЛІМОРФНИХ
ГЕНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ, ІНДУКОВАНОЇ СИНТАЗИ
МОНООКСИДУ НІТРОГЕНУ ТА ЇХ РЕЦЕПТОРІВ НА
ПЕРЕБІГ ГЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНОЇ
ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ У ДІТЕЙ**

Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Д.Р. Андрійчук

Резюме. В статті наведено результати аналізу розподілу алельного поліморфізму генів інтерлейкінів-1бета, -8, рецепторного антагоніста інтерлейкіна-1 та індукованої NO-синтази в дітей Чернівецької області, хворих на виразкову хворобу шлунка та дванадцятипалої кишки, та здорових. Встановлено, що схильність до виразкової хвороби асоціюється з наявністю наступних генотипів: IL-1 β -511C/C, R4/R4 IL-1Ra, IL-8-251A/T та C/C G954C у промоторній зоні гена індукованої NO-синтази.

Ключові слова: діти, виразкова хвороба, алельний поліморфізм імунорегуляторних цитокінів, індукована NO-синтаза.

**ВЛИЯНИЕ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ
ПОЛИМОРФНЫХ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ,
ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ СИНТАЗИ МОНООКСИДА
НИТРОГЕНА И ИХ РЕЦЕПТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ
ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННОЙ ЯЗВЕННОЙ
БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ**

Т.В. Сорокман, С.В. Сокольник, Д.Р. Андрійчук

Резюме. В статье описаны результаты анализа распределения алельного полиморфизма генов интерлейкинов-1бета, -8, рецепторного антагониста интерлейкина-1 и индуцибельной NO-синтазы у детей Черновицкой области, больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, и здоровых. Установлено, что предрасположенность к язвенной болезни ассоциируется с наличием следующих генотипов: IL-1 β -511C/C, R4/R4 IL-1Ra, IL-8-251A/T и C/C G954C в промоторной зоне гена индуцибельной NO-синтазы.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь, алельный полиморфизм иммунорегуляторных цитокинов, индуцибельная NO-синтаза.

**Буковинский государственный медицинский
университет, г. Черновцы**

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P. 115-118.

Надійшла до редакції 15.11.2014

Рецензент – проф. Л.П. Сидорчук

© Т.В. Sorokman, S.V. Sokolnyk, D.R. Andriyчук, 2014

УДК 618.15-008.87/.99-02:618.177

В.О. СкляроваЛьвівський національний медичний
університет імені Данила Галицького,
Львівський міський центр планування
сім'ї і репродукції людини**ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗУ
ПІХВИ В ЖІНОК ІЗ ПЕРВИННИМ
НЕПЛІДДЯМ ТА ПАРАЗИТАРНИМ
УРАЖЕННЯМ****Ключові слова:** мікробіоценоз
піхви, непліддя, паразити, дисбіоз
кишки.**Резюме.** *Визначений стан мікробіоценозу піхви в 47 жінок із непліддям та паразитарним ураженням та 35 жінок із непліддям без наявності паразитів. Встановлено, що в жінок із первинним непліддям аскаридоз був виявлений у 48% обстежених, мікоплазмоз часто зустрічався одночасно з глистяними інвазіями, персистенція уреоплазменної інфекції в нижніх відділах статевої системи не залежала від наявності чи відсутності паразитів. Наявність *Esherichia coli*, *Klebsiella* і *Enterococcus faecalis* була значно вищою у вмісті вагіни за присутності глистяної інвазії. Дисбіотичні зміни в піхві супроводжувалися кишковим дисбіозом у 48% випадків, у той час як у пацієнток із дисбактеріозом кишківника в 90% випадків виявляли зміни у складі мікрофлори піхви.***Вступ**

Проблема раціональності та ефективності обстеження жінок з непліддям займає провідну роль в отриманні позитивних результатів та народженні здорових дітей. Серед недостатньо вивчених напрямків у розкритті проблеми непліддя, особливу роль відіграють паразитарні ураження організму жінки, що впливають на репродуктивну функцію, виношування вагітності та народження здорового потомства [2, 18].

У практичній роботі акушер-гінекологів, репродуктологів, ендокринологів, генетиків недостатньо приділяється увага впливу гельмінтів як фактора непліддя, хронічного дисбактеріозу шлунково-кишкового тракту і аутоагресії умовно патогенних мікроорганізмів на ендоекологію піхви та кишки. Обстеження на наявність паразитів не входять до переліку включених до протоколу обов'язкових обстежень, які проводяться при плануванні вагітності, неплідді, запальних захворюваннях органів малого тазу та інфекціях, що передаються статевим шляхом [5]. Проблема непліддя в жінки часто пов'язана з гормональними патологіями (недостатність лютеїнової фази, полікістоз яєчників, гіперпролактинемія, аутоімунний тироїдит, ендометріоз) та хронічними запальними захворюваннями сечостатевої системи.

З результатів наших попередніх досліджень у 40% пацієнток із запальними захворюваннями органів малого тазу, наявністю ендоцервіциту, екзоцервіциту, рецидивуючого кольпіту виявляються яйця аскарид та гостриків [10, 18], а перинатальні втрати спостерігались в анамнезі 67 % пацієнток з присутністю гельмінтів [17].

© В.О. Склярова, 2014

При лікуванні хронічних запальних захворювань у 10-25% спостерігається мала ефективність лікування та рецидивів хронічних умовно патогенних інфекцій *Gardnerella vaginalis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Esherichia coli* *Staphylococcus coagulase negative*, *Mobilincus*, *Klebsiella* і *Enterococcus faecalis*. Особливу нішу займають дискусійні питання ефективності лікування *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, особливо з врахуванням зменшення частоти виявленням *Chlamydia trachomatis* у жінок з непліддям [8, 22].

Мета дослідження

Визначити у жінок з первинним непліддям наявність паразитарного ураження та зміни стану мікробіоценозу піхви.

Матеріал і методи

Було обстежено 81 пацієнтки віком від 23 до 40 років з первинним непліддям (1-20 років), які звернулись у Львівський міський центр планування сім'ї та репродукції людини. Обстежені пацієнтки були поділені на дві групи: група А - з первинним непліддям і виявленим паразитарним ураженням (n=47); група В жінки без виявлених глистяних інвазій та первинним непліддям (n=35). Чоловічий фактор був виключений шляхом оцінки спермограми і заключенням уролога. У контрольну групу були включені 40 практично здорових жінок у віці від 18 до 36 років, що проходили профілактичний медичний огляд.

Всі жінки були обстежені згідно протокольних рекомендацій. Дослідження біоценозу піхви проводили шляхом визначення видового та кількісного складу мікроорганізмів шляхом бак-

теріоскопії та бактеріологічного дослідження піхового вмісту з використанням селективних диференційно-діагностичних поживних середовищ за загальноприйнятими методиками. Бактеріальний вагіноз діагностували за системою Amsel, бактеріоскопією (позитивний аміно-тест, "ключові" клітини в мазку з піхви, рН піхви >4,5) та в бакпосіві. Трихомоніаз верифікували за мікроскопією нативних та забарвлених метиленовим синім мазків із вмісту заднього склепіння піхви та молекулярно-біологічним методом. Діагноз генітального кандидозу встановлювався за наявності клінічних проявів та виявленні колоній грибів у кількості 104 КУО/мл і більше. Діагностику хламідіозу, трихомоніазу, герпесу і ЦМВ проводили методом полімеразної ланцюгової реакції, діагноз генітального мікоплазмозу, уреоплазмозу підтверджували при виявленні збудника в кількості 104 КУО/мл і більше. TORCH інфекції визначали імуноферментним методом: Ig G та Ig M до токсоплазмозу, герпесу I-II тип, цитомегаловірусу, хламідій, Ig G до краснухи. Паразитарне обстеження проводили шляхом дослідження калу на яйця глист, зішкріб на гострики, визначення Ig G до токсокари, аскариди і лямблій.

Вивчення мікробіоценозу товстої кишки включало визначення видового та кількісного складу його мікрофлори. Ступінь виявлених порушень оцінювали згідно з методичними рекомендаціями "Диагностика и лечение дисбактериозов кишечника" (Москва, 1991).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statistica 6.0" та "Excel 5.0". Відмінності вважали вірогідними при $P < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Беручи до уваги отримані результати обстеження на паразити шляхом дослідження калу на яйця глист і зішкріб на гострики, отримання позитивних титрів антитіл хоча б до одного з обстежених паразитів: лямблія, токсокара, аскарида, у 58% обстежених жінок з первинним непліддям були виявлені паразити. У 14% обстежених жінок з первинним непліддям було виявлено яйця аскарида у калі, ентеробіоз спостерігався у 13%. Серед паразитів в групі обстеження у 41% пацієнтів виявляли підвищений рівень Ig G до аскарид, у 18% до токсокар, і у 6% до лямблій (рис. 1.).

Слід зазначити, що у пацієток контрольної

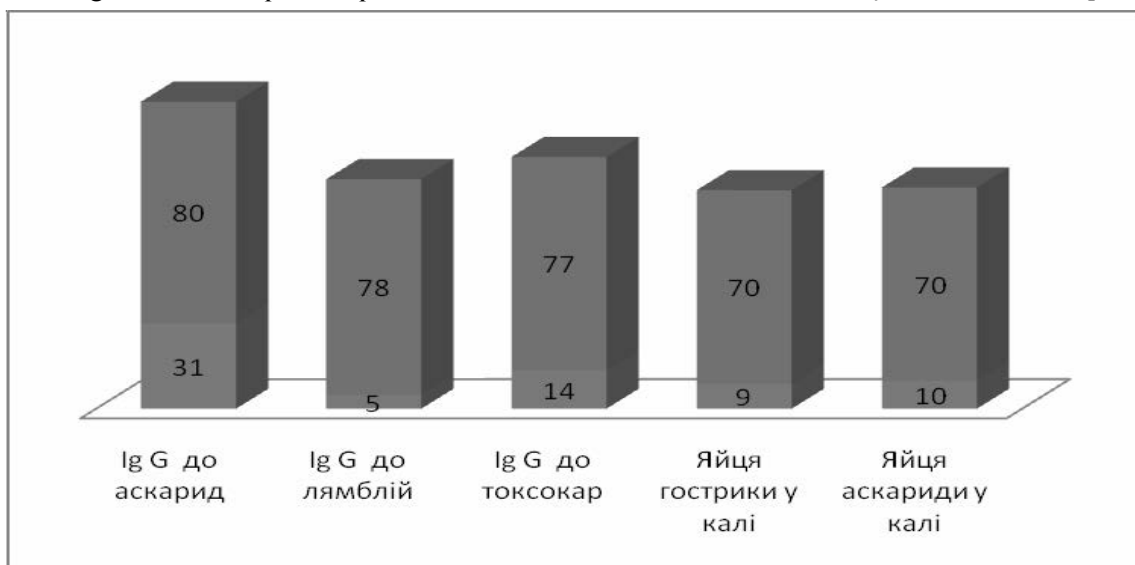


Рис. 1. Частота виявлення Ig G до аскарид, токсокар і лямблій та виявлення яєць паразитів у калі в жінок із первинним непліддям та паразитарним ураженням (верхні цифри - загальна кількість обстежених, нижні - пацієтки у яких виявлена інфекція).

групи (без скарг і гінекологічної патології) теж було виявлено глистяні інвазії, але їх частота була значно меншою (10%).

Виявлення аскаридозу в жінок з первинним непліддям поєднаними методами обстеження калу на яйця глист і визначення Ig G до аскариди показало позитивний результат у 39 жінок з 82 обстежених, що становило 48%.

У пацієток групи А варто відмітити значну частоту аскаридозного ураження. Так, у 21%

пацієток яйця аскарид виявляли в калі на яйця глист, а високий титр виявлення Ig G до аскарид становив 70%. Нами було відмічено поєднане виявлення яєць аскарид в калі і високого титру антитіл тільки у 5 з 47 пацієток з паразитарним ураженням та первинним непліддям, що становить 10%.

Аналіз скарг пацієток групи А засвідчив про порушення функціонування шлунково-кишкового тракту: хронічні закрепи були у 45% обстежених,

порівнюючи з групою В, у яких тільки 15% та 5% у контрольній групі обстежених. В анамнезі пацієнток групи А вдвічі частіше реєстрували хронічний гастрит, дискінезію жовчовидільних шляхів.

При аналізі результатів дослідження у жінок з первинним непліддям була визначена значна частота виявлення *Ureaplasma urealyticum* - у 47 (57%) жінок, менше зустрічались *Mycoplasma hominis* - у 10 (13%) та *Chlamydia trachomatis* - у 3 (4%), з 82 обстежених (рис.2).

Дані інфекції виявляли на тлі вираженого дисбіозу піхви у 60 (74 %) обстежених жінок з

виділенням *Mycoplasma hominis* та *Ureaplasma urealyticum* у титрі 104 і більше КУО / мл. Хворі пред'являли характерні скарги на значні гомогенні виділення молочного кольору з різким неприємним запахом з піхви, дискомфорт в ділянці зовнішніх статевих органів.

Оцінюючи показники титру імуноглобулінів до TORCH інфекцій у жінок з первинним непліддям нами відзначено: у 29% пацієнток був виявлений високий титр Ig G до хламідій, у 48% спостерігався проєктивний імунітет до токсоплазми; у 68% була перенесена герпес інфекція, у 63% було визначено позитивний титр Ig G до ЦМВ (рис.3).

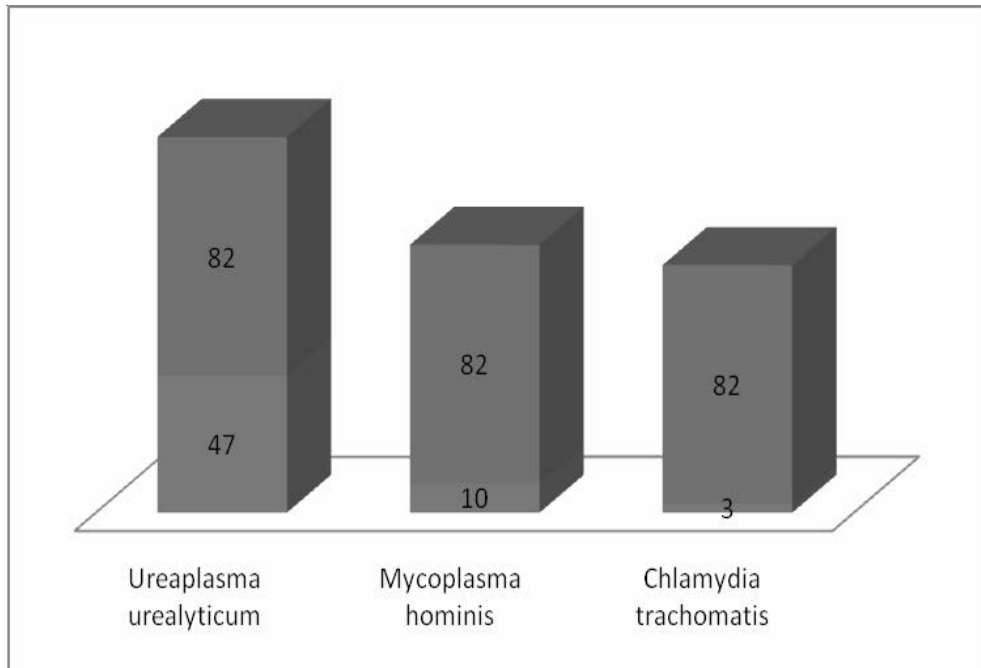


Рис. 2. Частота виявлення *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* та *Chlamydia trachomatis* у жінок з первинним непліддям (верхні цифри - загальна кількість обстежених, нижні - пацієнтки у яких виявлена інфекція).

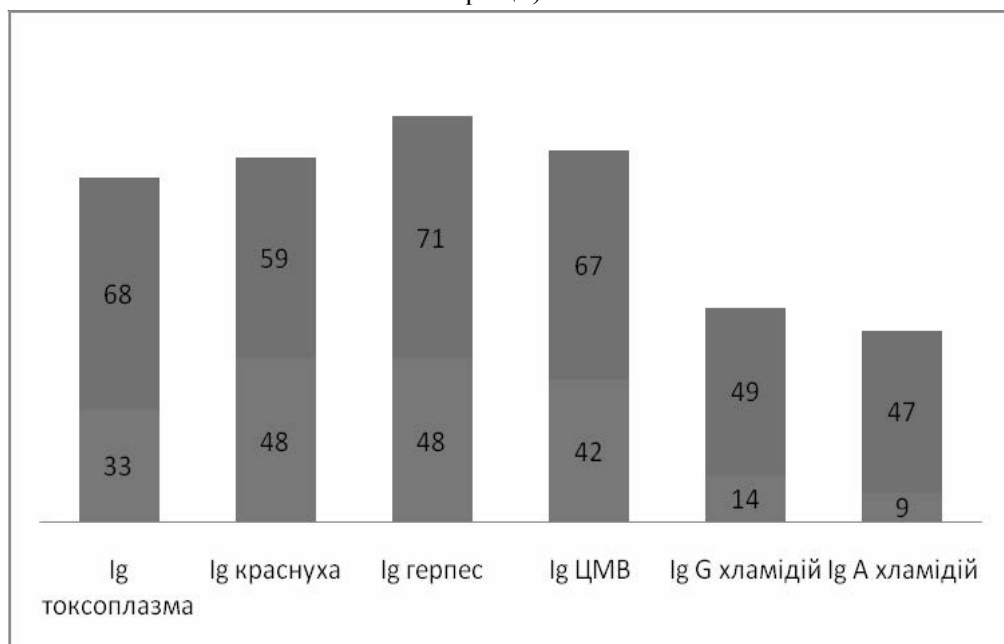


Рис. 3. Частота виявлення TORCH інфекцій у жінок з первинним непліддям та паразитарним ураженням (верхні цифри - загальна кількість обстежених, нижні - пацієнтки у яких виявлена інфекція).

Особливих змін TORCH інфекцій в залежності від наявності чи відсутності паразитів не спостерігалось.

Оцінюючи стан мікробіоценозу піхви пацієнток з непліддям варто відмітити, що у 44% пацієнток було діагностовано декомпенсований дисбіоз піхви, що проявлялось різким зменшенням (до повної відсутності) штамів *Lactobacillus* spp. та збільшенням кількості виділених умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів до 10⁷ - 10¹¹ КУО/мл при зростанні кількості мікроорганізмів у мікробних асоціаціях (від 2 до 4 умовно-патогенних та патогенних збудники) у 25% жінок. Так, у 27 з 61 обстеженої жінки виділялися зі значною частотою мікроорганізми, відсутні в жінок із нормоценозом піхви (*Mobilincus* spp., *Enterococcus* face., *Streptococcus* spp., *Gardnerella* vag): *Gard-*

nerella vaginalis у 9 обстежених, *Candida albicans* у 5, *Enterococcus faecalis* - 11, *Esherichia coli* - 6, *Klebsiella* - 3 (табл. 1).

Отже, у жінок з первинним непліддям часто спостерігається порушення мікробіозу піхви. У першу чергу це стосується наявністю частоти висіву умовно-патогенної флори і грибів роду *Candida* та зменшувалася кількість лактобактерій. Наявність уреоплазми супроводжувалася зниженням кількості лактобактерій. Відомо, що відсутність або різке зниження H₂O₂ продукуючих лактобацил в піхві викликає ризик розвитку бактеріального вагінозу [13, 15, 21].

Враховуючи паразитарне ураження, нами було детально вивчено персистенцію інфекцій по групах А і В у залежності від присутності глистяної інвазії (табл. 2).

Таблиця 1

Стан мікробіозу піхви у жінок із первинним непліддям

Мікроорганізми	Лактобацили (n=61)	Гарднерела (n=61)	Ентерокок (n=61)	Стафілокок золотистий, стафілокок гемолітичний (n=61)	Гриби роду <i>Candida</i> (n=61)
% виявлення	24 (39%)	9 (15%)	11 (18%)	12 (20%)	5 (8%)

Таблиця 2

Стан мікробіозу піхви у жінок з первинним непліддям в залежності від паразитарного ураження

Виявлені інфекції	Групи	
	група А (з присутністю паразитів) (n=47)	група В (без виявлених паразитів) (n=34)
Уреоплазмоз	29 (59.6 %)	18 (53 %)
Мікоплазмоз	8 (17 %)*	2 (5.9 %)
Хламідіоз	2 (4 %)	1 (3 %)
Ig G до хламідій	7 (15 %)	7 (20 %)
Ig A до хламідій	4 (8.5 %)	5 (14 %)
При бакпосіві:		
<i>Esherichia coli</i> 10 ³ -10 ⁵	17%*	7.7%
<i>Candida albicans</i> 10 ³ -10 ⁵	7%	11.5 %
<i>Gardnerella vaginalis</i> 10 ⁴ -10 ⁵	20%	15.4 %
<i>Enterococcus faecalis</i> 10 ⁴ -10 ⁶	30%*	11.5 %
<i>Klebsiella pneumoniae, oxytoca</i>	17 %*	3.8 %
<i>Staphylococcus</i> , різних груп	20%	11.5 %

* Різниця статистично вірогідна між показниками, одержаними у жінок групи А та групи В.

Отже, наявність паразитарного ураження не впливає на частоту персистенції уреоплазменної інфекції в нижніх відділах статевої системи. *Mycoplasma hominis* була достовірно частіше виявлена у жінок з первинним непліддям та глистяними інвазіями. Наявність *Esherichia coli*, *Klebsiella* і *Enterococcus faecalis* була значно вищою за присутності глистяної інвазії, що доказує патогенний вплив паразитарного ураження на мікробіоценоз піхви.

Наявність у кишечнику збалансованого співвідношення й оптимальної кількості аеробних і анаеробних мікроорганізмів забезпечує ряд найважливіших функцій: стримує ріст і розмноження умовно-патогенних мікробів, бере участь у синтетичній, травній та дезінтоксикаційній функції кишечника; стимулює синтез біологічно активних речовин, що впливають на функцію травного тракту, печінки, серцево-судинної системи, органів кровотворення та ін.; підтримує високий рівень лізоциму, імуноглобулінів, інтерферону та інших компонентів імунної системи [3, 7]. Мікроекологія піхви тісно пов'язана з станом флор товстої кишки. Домінуючими бактеріями вагінального середовища є *Lactobacillus spp.*, концентрація яких напряму залежить від їх вмісту в кишці. Нормальна мікрофлора піхви забезпечує так звану колонізаційну резистентність генітального тракту. Завдяки специфічній адгезії на епітеліальних клітинах утворюється біоплівка, що складається з мікроколоній лактобацил, оточених продуктами їх метаболізму [6, 14].

На ендоекологію піхви впливають зміни мікробіоценозу товстої кишки, а також наявність глистів. У наших дослідженнях дисбіоз товстої кишки спостерігався в половини обстежених жінок. Відомо, що дисбіоз у товстій кишці призводить до зниження кількості лакто- і біфідобактерій у піхві [14]. Це явище супроводжується надмірним ростом стрептококів та стафілококів, появою гарднерел, ентерококів, мобілінкуса зі специфічними клінічними проявами - з'являється специфічний "риб'ячий" запах та густі молочного виду виділення, зі свербіжем, почервонінням і дискомфортом у піхві і зовнішніх статевих органах, а при персистуванні процесу до розвитку хронічних запальних процесів органів малого тазу [16, 20].

Як свідчать результати бактеріального посіву калу серед 38 обстежених жінок з первинним непліддям у 50% з них був виявлений дисбактеріоз товстої кишки, що проявлялось зростанням вмісту *Klebsiella pneumoniae* та *Klebsiella oxytoca*, *Enterococcus faecalis*, грибів роду *Candida*, наявністю *Esherichia coli* з гемолітичними

властивостями, зниженням вмісту *Lactobacillus* та *Esherichia coli*. Частота та вираженість дисбіотичних змін у пацієнок з та без паразитарного ураження була різною. У пацієнок з паразитарним ураженням найбільш часто дисбактеріоз супроводжувався змінами мікробіоценозу піхви (42%). У зв'язку з тим, що кілька видів бактерій колонізують як у шлунково-кишковому тракті, так і піхві, тому пряма кишка відіграє важливу роль як джерело для організмів, які колонізують піхву [14, 19].

Відомо, що одним із головних механізмів захисту статевих шляхів від патогенної та умовно-патогенної мікрофлори є присутність лактобактерій. Якісний аналіз показників біоценозу кишки у жінок з первинним непліддям та наявністю паразитів свідчить про високу частоту висівання з випорожнень: кишкової палички з гемолітичними властивостями - 17%, клебсієли - 17%, золотистого стафілокока - 17%. У пацієнок групи В частота виявлення умовно-патогенних ентеробактерій значно нижча. Так, клебсієла висівалась у 5.9 % обстежених, гемолітична кишкова паличка - у 3%, золотистий стафілокок - 3%. Гриби роду *Candida* контамінували товсту кишку у 16% обстежених групи А, що було значно більше, ніж у жінок групи В (5.9%). Асоціації різних видів умовно-патогенних бактерій (клебсієла та стафілокок золотистий, кишкові палички з гемолітичними властивостями та гриби роду *Candida*) реєстрували у пацієнок А групи з частотою у 30%, а в осіб групи В - у 14%.

Результати проведених досліджень свідчать, що порушення мікробіоценозу вагіни та товстої кишки у більшості жінок з первинним непліддям мають поєднаний характер. Дисбіотичні зміни у вагіні супроводжувалися дисбіозом кишки у 48% випадків, у той час як у пацієнок із дисбактеріозом кишечника в 90% випадків виявляли зміни у складі мікрофлори вагіни. Еубіотичний стан відповідних мікробіоценозів відмічено тільки у 20% жінок. Результати наших досліджень поряд з роботами інших авторів показують, що чисельні види мікробіоценозу піхви напряму залежить від стану мікроорганізмів в кишківнику [4, 12, 14, 19]. Структура та ступінь дисбіотичних порушень статевих шляхів і кишечника у жінок з первинним непліддям залежать від наявності паразитів. Найбільш суттєвий дисбаланс між показниками умовно-патогенної мікрофлори та лактобацил формується у жінок із присутністю аскарид. У наших дослідженнях у 27% жінок з непліддям виявили яйця паразитів у калі, а високий рівень Ig G до аскарид був у 39% обстежених жінок. Як було вказано раніше, поява

паразитів у піхві може викликати бактеріальний вагіноз, запальні процеси та бути фактором розвитку непліддя [1, 18].

Аскариди найбільш агресивні паразити щодо ураження репродуктивної системи жінок. На відміну від ентеробіозу, який, в основному, викликає патологічні зміни нижніх відділів статевої системи, аскаридоз створює передумови для гострого і хронічного апендициту, кишкової непрохідності, анемії, гіповітамінозу В. Внаслідок оперативних втручань на апендицит зростає частота перитонеального та трубного непліддя, збільшується ризик позаматкової вагітності [9, 11]. При хронічних процесах кишківника збільшується ризик злук, особливо в області правої здухвинної ділянки із залученням фібрії правої труби, що призводить до її іммобілізації, тим самим створює неможливість захвату яйцеклітини, порушенням функції захвату і транспорту.

Отже, у жінок з первинним непліддям за умов наявності паразитів порушується стан мікробіоценозу піхви, зростає ризик умовно патогенної флори, що в свою чергу викликає розвиток хронічних запальних змін статевої системи з відповідними наслідками. Враховуючи значну частоту виявлення паразитів, порушення мікробіозу піхви та товстої кишки, жінкам із первинним непліддям необхідно рекомендувати обстеження на паразити, а також визначення титру антитіл Ig G до токсокари, аскариди і лямблій для детального обстеження.

Висновки

1. У жінок з первинним непліддям аскаридоз був виявлений у 48% обстежених, що свідчить про його агресивний вплив на репродуктивне здоров'я жінок.

2. Мікоплазмоз був достовірно частіше виявлений у жінок з первинним непліддям та глистяними інвазіями, персистенція уреоплазменної інфекції в нижніх відділах статевої системи не залежить від наявності чи відсутності паразитів, і є наявною у 53-59% жінок з первинним непліддям.

3. Наявність *Esherichia coli*, *Klebsiella* і *Enterococcus faecalis* була значно вищою у вмісті вагіни за присутності глистяної інвазії.

4. Дисбіотичні зміни у піхві супроводжувалися кишковим дисбіозом у 48% випадків, у той час як у пацієток із дисбактеріозом товстої кишки в 90% випадків виявляли зміни у складі мікрофлори піхви.

Перспективи подальших досліджень

Проблема недостатнього дослідження пара-

зитарного ураження при неплідді, і адекватного лікування, далека від практичного вирішення. Враховуючи, що хронічна патологія шлунково-кишкового тракту призводить до порушення мікробіоценозу піхви, агресивності росту умовно патогенної флори, і як результат порушення репродуктивної функції, необхідні подальші дослідження для удосконалення та розробки оптимальних адекватних лікувально-діагностичних алгоритмів при паразитарному ураженні, що дозволить забезпечити не тільки вилікування, але й покращення якості репродуктивного здоров'я.

Робота виконана за підтримки гранту президента України 2014 р. за проектом "Оцінка ролі гельмінтів при неплідності у жінок: шляхи профілактики та лікування".

Література. 1. Басова Т. А. Паразитозы у женщин с цервицитом, проживающих на территории города Саратова / Т.А. Басова, Г.П. Гладылин, И.Е. Рогожина // Фундаментальные исследования. - 2011. - № 9. - С. 11-14. 2. Бодня К.И. Аскаридоз : Навч. посіб. / К. І. Бодня, Л. В. Холтобіна; Харк. мед. акад. післядиплом. освіти. - Х., 2004. - 34 с. 3. Бондаренко В.М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.З. Мацулевич. - М., 2003. - С. 10-12. 4. Корекція дисбіотичних порушень піхви та кишечника у вагітних із доброякісними пухлинами молочних залоз / І.А. Жабченко, Т.С. Черненко, Т.Г. Шевель [и др.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2010. - № 9-10 (38). - С. 18-25. 5. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні". 6. Новые методы лечения бактериального вагиноза и дисбактериоза кишечника / П.Н. Веропотвелян, В.Г. Гинзбург, Н.П. Веропотвелян [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. - 2007. - №2 (31). - С.92-96. 7. Парфенов А.И. Кишечный дисбактериоз / А.И. Парфенов // Лечащий врач. - 2002. - Т. 5-6. - С. 20-26. 8. Савичева А.М. Этиологическая диагностика и терапия репродуктивно значимых инфекций / А.М. Савичева // Трудный пациент. - 2007. - Т. 5, № 1. - С. 1-7. 9. Садовников А. А. Тяжелые осложнения нематодозов / А.А. Садовников, К.И. Панченко, Н.В. Денисов // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. - 2010. - Т. 169, № 6. - С. 87-89. 10. Скларова В.О. Роль різних супутніх факторів у розвитку рецидивуючого кандидозного кольпіту / В.О. Скларова // Здоров'я жінчини. - 2009. - № 8 (44). - С. 223-226. 11. Федорченко Г.А. Гельмінтози в практиці акушера-гінеколога / Г.А. Федорченко // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2010. - №5-6 (33). - С. 30-34. 12. Янковський Д.С. Место дисбиоза в патологии человека / Д.С. Янковський, Р.А. Моисеенко, Г.С. Димент // Современная педиатрия. - 2010. - Т.1, № 29. - С. 154-167. 13. A new era of the vaginal microbiome: advances using next-generation sequencing / J.M. Fettweis, M.G. Serrano, P.H. Girerd P.H. [et al.] // Chem. Biodivers. - 2012. - Vol. 9. - N 5. - P. 965-976. 14. Antonio M.A. Colonization of the rectum by *Lactobacillus* species and decreased risk of bacterial vaginosis / M.A. Antonio, L.K. Rabe, S.L. Hillier // J. Infect. Dis. - 2005. - Vol. 192, N 3. - P. 394-398. 15. Beigi R.H. Factors associated with absence of H2O2-producing *Lactobacillus* among women with bacterial vaginosis / R.H. Beigi, H.C. Wiesenfeld, S.L. Hillier // J. Infect. Dis. - 2005. - Vol. 191. - Vol. 6. - P. 924-929. 16. Brotman R.M. Vaginal microbiome and sexually transmitted infections: an epidemiologic perspective / R.M. Brotman // J. Clin. Invest. - 2011. - Vol. 12. - N 12. - P. 4610-4617. 17. Gimez-Delgado A. Prevalence and risk factors associated with intestinal parasitoses in pregnant women and their relation to the infant's birth weight / A. Gimez-Delgado, R. Rivera-Cedillo // Ginecol Obstet Mex. - 2002. - Vol. 70. - P. 338-343. 18. Sklyarova V. Helminthiasis as impact factor of gynecological disorders. / V. Sklyarova // Indian. J. Sex. Transm. Dis. - 2010. - Vol. 31. - P. 58-60. 19. Strong correspondence in bacterial loads between the vagina and

rectum of pregnant women / N.A. El Aila, I. Tency, B. Saerens [et al.] // Res. Microbiol. - 2011. - Vol. 162. - N 5. - P. 506-513. 20. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. / P.Gajer, R.M. Brotman, G. Bai [et al.] // Sci. Transl. Med. - 2012. - Vol. 4. - N 132. - P.132ra52. 21. White B.A. The vaginal microbiome in health and disease/ B.A. White, D.J. Creedon, K.E. Nelson, B.A. Wilson // Trends Endocrinol. Metab. - 2011. - Vol. 22. - N 10. - P. 389-393. 22. Witkin S.S. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation / S.S. Witkin, I.M. Linhares, P. Giraldo // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. - 2007. - Vol.21,N3. - P.347-54.

**ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗА
ВЛАГАЛИЩА У ЖЕНЩИН С ПЕРВИЧНЫМ
БЕСПЛОДИЕМ И ПАРАЗИТАРНЫМИ
ПОРАЖЕНИЯМИ**

В.А. СклярOVA

Резюме. Определенное состояние микробиоценоза влагалища у 47 женщин с бесплодием и паразитарным поражением и 35 женщин с бесплодием без наличия паразитов. Установлено, что у женщин с первичным бесплодием аскаридоз был обнаружен у 48% обследованных, микоплазмоз часто встречался одновременно с глистной инвазией, персистенция уреоплазменной инфекции в нижних отделах половой системы не зависела от наличия или отсутствия паразитов. Наличие *Esherichia coli*, *Klebsiella* и *Enterococcus faecalis* была значительно выше в содержании влагалища в присутствии глистной инвазии. Дисбиотические изменения во влагалище сопровождались кишечным дисбиозом в 48% случаев, в то время как у пациенток с дисбактериозом кишечника в 90% случаев обнаруживали изменения в составе микрофлоры влагалища.

Ключевые слова: микробиоценоз влагалища, бесплодие, паразиты, дисбактериоз кишки.

**PECULIARITIES OF MICROBIOCINOSIS OF VAGINA
IN WOMEN WITH PRIMARY INFERTILITY AND
PARASITE INVASION**

V.O. Sklyarova

Abstract. The state ovaginal microbiocinosis in 47 women with infertility and parasite invasion and 35 women with infertility without parasite invasion was investigated. In women with primary infertility, ascariidosis was found in 48% of the examined patients, micoplasmosis was often revealed together with pinworm invasion, persistence of ureaplasma infection in lower parts of sexual system did not depend on the presence or absence of parasites. The occurrence of *Esherichia coli*, *Klebsiella* and *Enterococcus faecalis* was significantly higher in vaginal content under conditions of pinworm invasion. Dysbiotic changes in vagina were accompanied by intestinal dysbiosis in 48% cases, whereas in patients with intestinal dysbacteriosis changes of vaginal microflora content were revealed in 90% cases.

Key words: microbiocinosis of vagina, infertility, parasites, intestinal dysbiosis.

D. Halytsky National Medical University (Lviv)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.119-125.

Надійшла до редакції 15.11.2014

Рецензент – проф. О. В. Кравченко

© В.О. СклярOVA, 2014

УДК 616.24-073.173:616.23-007.272-07-08

Г.Я. Ступницька,

Я.Д. Думан

Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці

НОВІ МОЖЛИВОСТІ СУЧАСНИХ СПІРОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ДІАГНОСТИЦІ БРОНХІАЛЬНОЇ ОБСТРУКЦІЇ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, спірографія, емфізематозний тип бронхіальної обструкції.

Резюме. У обстежених хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) та здорових осіб встановлено, що в частини з них спостерігався емфізематозний тип бронхіальної обструкції, що підтверджується зміною форми кривої "потік-об'єм", істотною різницею між показником пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШвид) та максимальної об'ємної швидкості видиху (МОШ) на рівні 25% форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ), та зниженням МОШ50 та МОШ75 пропорційно до обструкції. Водночас виявлено зниження об'єму форсованого видиху за шосту секунду (ОФВ6) за одночасного зростання ФЖЕЛ. При цьому співвідношення ОФВ1/ОФВ6 було більшим за ОФВ1/ФЖЕЛ, а ОФВ6/ФЖЕЛ - меншим за 100%.

Вступ

Виявлення порушень бронхіальної прохідності відіграє важливу роль у діагностиці хронічних обструктивних захворювань органів дихання [5]. Оцінити наявність бронхіальної обструкції, її вираженість, а також відповідь на інгаляційне введення бронходилататорів можна за допомогою комп'ютерної спірографії [4, 5].

Відомо, що наявність бронхіальної обструкції підтверджується зміною об'єму форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1) та співвідношення ОФВ1 до форсованої життєвої ємності легень (ФЖЕЛ). Згідно з останніми рекомендаціями GOLD (2011) зниження величини співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ після інгаляції бронходилататора нижче 0,7 свідчить про наявність стійкої бронхіальної обструкції, як однієї з ознак ХОЗЛ [3, 8]. Досить важливим є встановлення типу (бронхітичний чи емфізематозний) порушення бронхіальної прохідності [1].

За наявності тяжкої бронхіальної обструкції та емфіземи основну роль у діагностиці порушень функції зовнішнього дихання відіграють високочутливі та специфічні показники об'єму форсованого видиху за шосту секунду (ОФВ6) та співвідношення ОФВ1/ОФВ6 [6, 7, 9, 10, 12, 13]. Їх можна використовувати для проведення первинного скринінгу бронхіальної обструкції з використанням портативних спірографічних систем.

При проведенні аналізу 22837 спірограм групою авторів із США [11] встановлено, що показники ОФВ1/ОФВ6 та ОФВ6не є ідентичними ОФВ1/ФЖЕЛ та ФЖЕЛ і мають важливе значення для діагностики гіперінфляції та дифузійної аномалії.

Мета роботи

Визначити додаткові спірографічні критерії діагностики емфізематозного типу бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ.

Матеріали та методи

Обстежено 150 хворих на ХОЗЛ та 40 здорових осіб. Усі пацієнти перебували на стаціонарному лікуванні з приводу загострення захворювання, були поінформовані про проведення дослідження і висловили свою згоду.

Тяжкість перебігу ХОЗЛ визначали за результатами обстеження згідно з наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. [3]. Середній вік хворих на ХОЗЛ складав $65,8 \pm 2,15$. Серед обстежених хворих на ХОЗЛ 65% курять, 20% в минулому курці та 15%, які не курили. Стаж куріння становив $(21,8 \pm 2,20)$ пачко-років. Здорові особи були репрезентативними за віком та статтю.

Параметри функції зовнішнього дихання (ФЗД) визначали за допомогою комп'ютерного спірографа "VTL-SpiroPro" (Великобританія). Хворим на ХОЗЛ проводили бронходилатативний тест

із β_2 -агоністами короткої дії (сальбутамол у дозі 400 мкг). У дослідження включали пацієнтів із ХОЗЛ із співвідношенням ОФВ1/ФЖЕЛ менше 0,7 та із II, III і IV ступенем бронхіальної обструкції згідно із спірометричною класифікацією GOLD 2010. Проводилась оцінка форми кривої "потік-об'єм" та показників пікової об'ємної швидкості видиху (ПОШвид), максимальної об'ємної швидкості видиху на рівні 25% ФЖЕЛ (МОШ25), максимальної об'ємної швидкості видиху на рівні 50% ФЖЕЛ (МОШ50), максимальної об'ємної швидкості видиху на рівні 75% ФЖЕЛ (МОШ75), ФЖЕЛ, ОФВ6, співвідношення ОФВ1/ФЖЕЛ, ОФВ1/ОФВ6, ОФВ6/ФЖЕЛ.

Обговорення результатів дослідження

При аналізі даних спірографії хворих на ХОЗЛ встановлено, що в частини з них спостерігався емфізематозний тип бронхіальної обструкції, що

підтверджується зміною форми кривої "потік-об'єм", істотною різницею між показником ПОШвид та МОШ25, та зниженням МОШ50 та МОШ75 пропорційно до обструкції (рис.1) [2]. Водночас виявлено зниження ОФВ6 за одночасного зростання ФЖЕЛ (рис.1, 2). При цьому співвідношення ОФВ1/ОФВ6 було більшим за ОФВ1/ФЖЕЛ, а ОФВ6/ФЖЕЛ - меншим за 100%.

У здорових осіб та при бронхіальному типі бронхіальної обструкції ФЖЕЛ=ОФВ6і ОФВ1/ФЖЕЛ=ОФВ1/ОФВ6 (рис. 3, 4), оскільки при цьому в перші 3-4 сек форсованого видиху видається все повітря.

Зазначається також про можливе значення ОФВ1/ОФВ6 та ОФВ6 для встановлення наявності гіперінфляції [11].

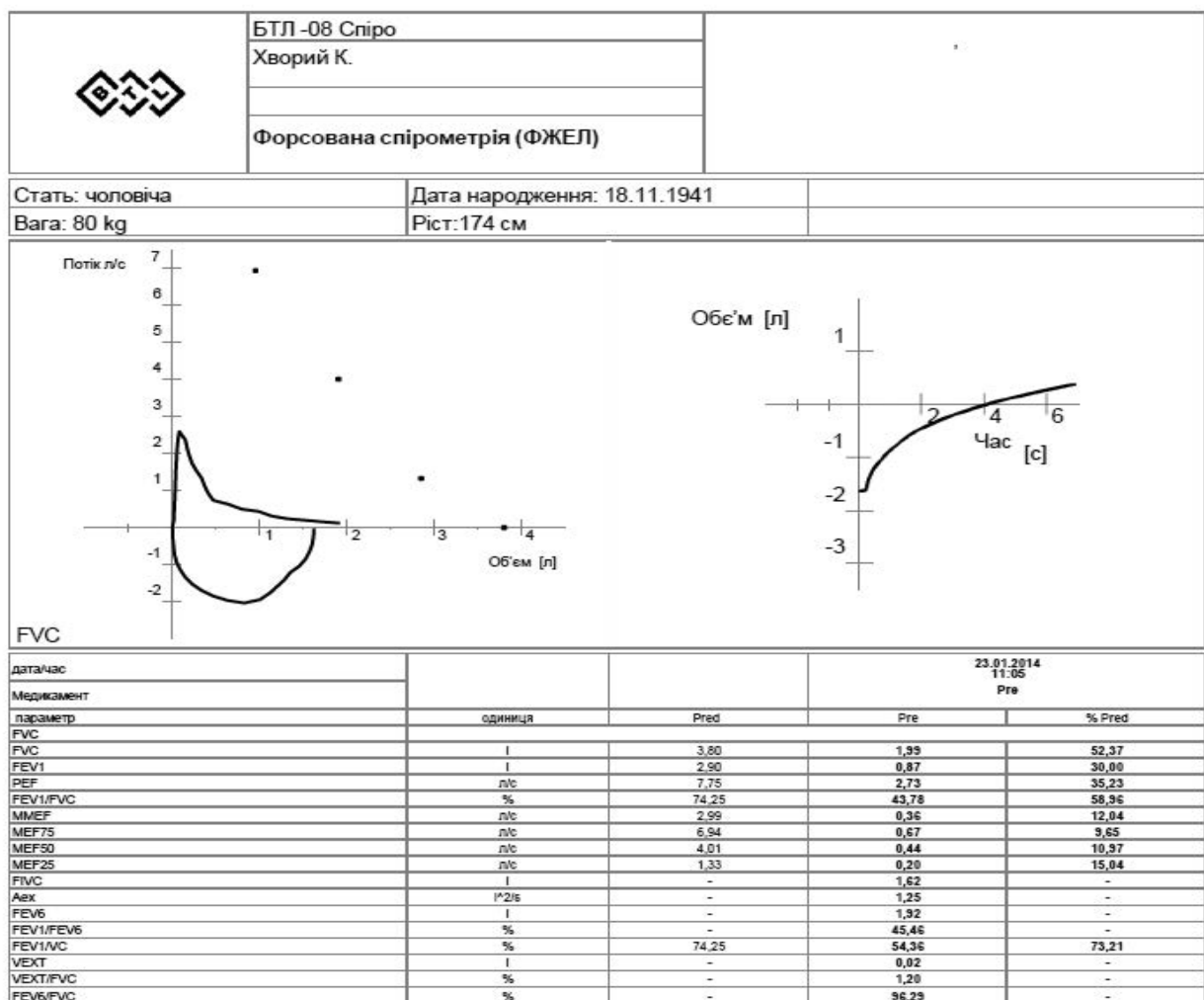


Рис. 1 Спірограма хворого на ХОЗЛ із емфізематозним типом бронхіальної обструкції

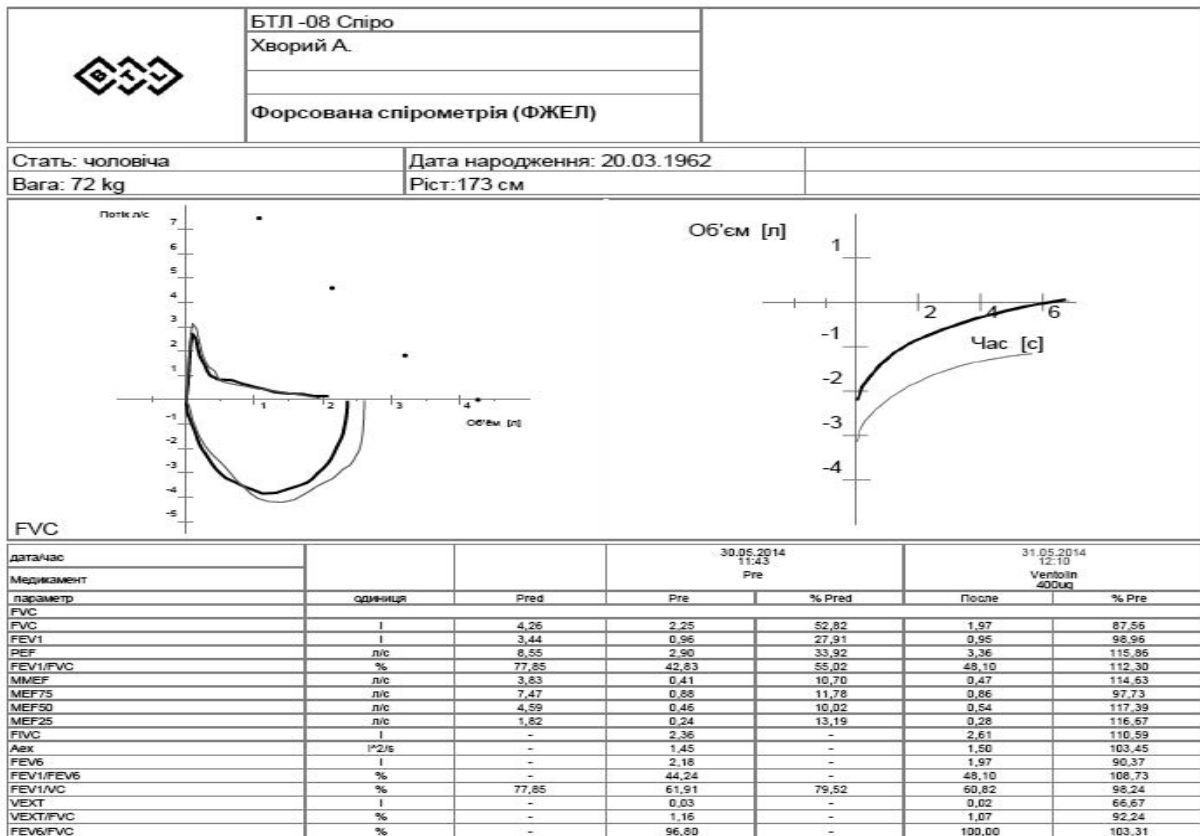


Рис. 2. Спірограма хворого на ХОЗЛ із емфізематозним типом бронхіальної обструкції

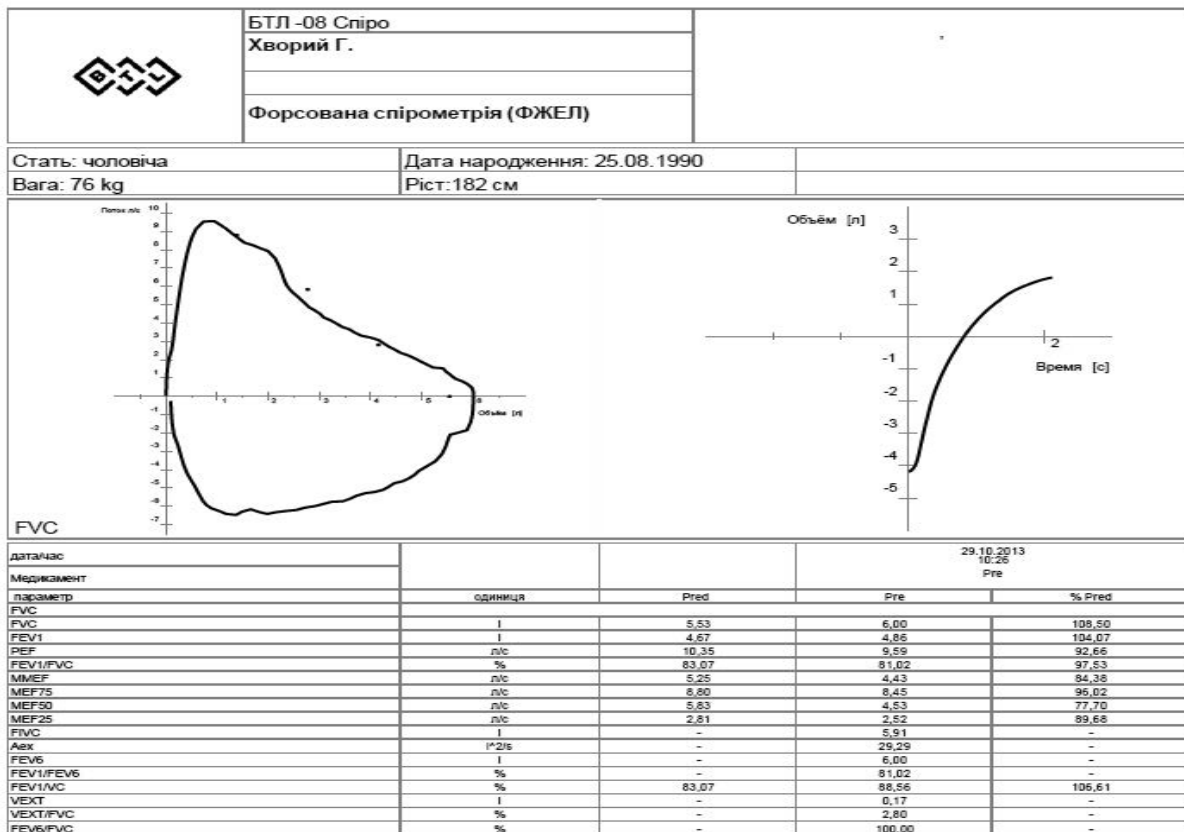


Рис. 3. Спірограма здорової особи без порушень бронхіальної прохідності

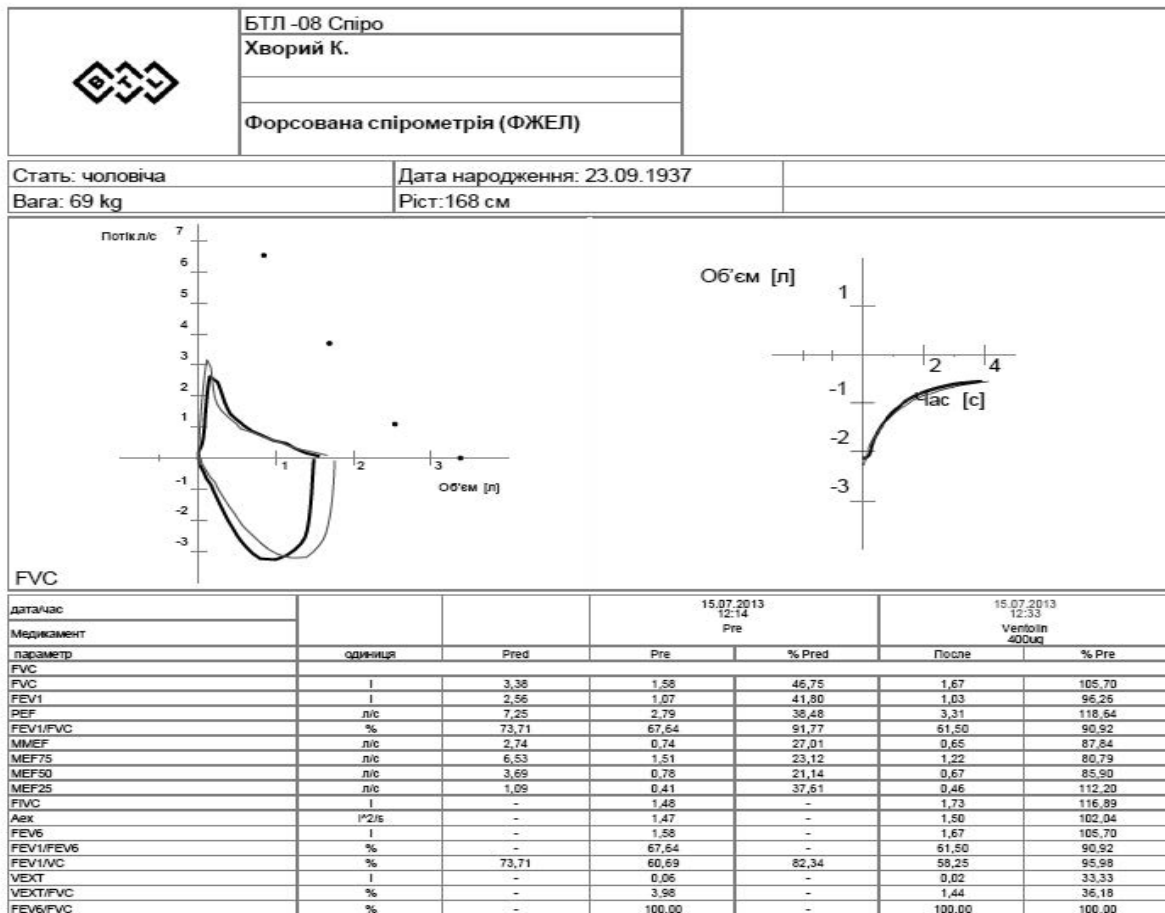


Рис. 4. Спірограма хворого на ХОЗЛ із бронхітичним типом бронхіальної обструкції

Висновки

Отже, сучасні спірографічні системи дають можливість ефективніше виявляти емфізематозний тип бронхіальної обструкції, який характеризується зміною форми кривої "потік-об'єм", істотною відмінністю показників ПОШвид та МОШ25, зниженням МОШ50 та МОШ75 пропорційно до обструкції, переважанням ФЖЕЛ над ОФВ6, а також співвідношеннями $\text{ОФВ1/ФЖЕЛ} < \text{ОФВ1/ОФВ6}$, $\text{ОФВ6/ФЖЕЛ} < 100\%$.

Перспективи подальших досліджень

Важливим є подальше дослідження діагностичного значення традиційних та альтернативних показників функції зовнішнього дихання для встановлення обструктивних та рестриктивних порушень в різних клінічних ситуаціях.

Література. 1. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни легких: особенности терапии / С.Н. Авдеев // Consilium medicum - 2010. - С. 23-24.2. Качественный анализ кривых поток-объем спирографического исследования / В.П. Сильвестров, С.Н. Семин, В.Ю. Марциновский [и др.] // Терапевт. арх. -1988. - №4. - С.97-102. 3. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень". - 2013. - 146 с. 4. Спирографическая диагностика нарушенной вентиляционной функции легких: пособие для врачей /

Ю.М.Перельман, А.Г.Приходько. - Благовещенск, 2009. - 32с. 5. Фещенко Ю.И. Основы спирометрии и ее особенности при хроническом обструктивном заболевании легких /Ю.И. Фещенко, Л.Я. Яшина, М.А. Полянская // Астма та алергія. - 2012. - №2. - С.22-27.6. Aghili R. Fixed Cut-Off for FEV1/FEV6 and FEV6 in Detection of Obstructive and Restrictive Patterns / R. Aghili, M. Kia, A. Meysamie [et al.] // Iranian Red Crescent Medical Journal. - 2013. - V.15 (2). - P.152-156. 7. Gil-Guillen V. FUMEP0C: Early detection of chronic obstructive pulmonary disease in smokers / V. Gil-Guillen, D. Orozco-Beltran, C.V.C. Munuera // BMC Public Health. - 2011. - V.11. - P.413 <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/11/413>.8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. (updated 2011) URL: <http://www.gold.copd.org>; 2011. 9. Jing J. Should FEV1/FEV6 Replace FEV1/FVC Ratio To Detect Airway Obstruction? / J.Jing, T.Huang, W. Cui [et al.] // Chest. - 2009. - V.4. - P.991-998. 10. Melbye H. The FEV1/FEV6 ratio is a good substitute for the FEV1/FVC ratio in the elderly / H. Melbye, A. Medbo, A. Crockett // Prim. Care Respir. J. - 2006. - V.15. - P.294-298.11. MorrisZ.Q. The Diagnostic Importance of a Reduced FEV1/FEV6 / Z.Q. Morris, N. Huda, R.R. Burke // COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. - 2012. - V. 9. - P. 22-28. 12. Perez-Padilla R. Compared with FEV1/FVC: The PLATINO Longitudinal Study / R. Perez-Padilla, F. C. Wehrmeister, B.R. Celli // PLOS ONE. - 2013. - V.8. - P. e67960. doi:10.1371/journal.pone.0067960. 13. Thorn J. Improved prediction of COPD in at-risk patients using lung function pre-screening in primary care: a real-life study and cost-effectiveness analysis / J. Thorn, B. Tilling, K. Lisspers // Prim Care Respir J. - 2012. - V.21. - P. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2011.00104>.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ СПИРОГРАФИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В

ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ*Г.Я. Ступницькая, Я.Д. Думан*

Резюме. В обследованных больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОЗЛ) и здоровых лиц установлено, что у части из них наблюдался эмфизематозный тип бронхиальной обструкции, что подтверждается изменением формы кривой "поток-объем", существенной разницей между показателем пиковой объемной скорости выдоха (ПОШвид) и максимальной объемной скорости выдоха (МОШ) на уровне 25% форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ), и снижением МОШ50иМОШ75 пропорционально обструкции. Обнаружено снижение объема форсированного выдоха за шестую секунду (ОФВ6) при одновременном росте ФЖЕЛ. При этом соотношение ОФВ1/ОФВ6 было большим по ОФВ1/ФЖЕЛ, а ОФВ6/ФЖЕЛ-менее 100%.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, спирография, эмфизематозный тип бронхиальной обструкции.

THE NEW POSSIBILITIES OF MODERN SPIROGRAPHIC PARAMETERS IN THE DIAGNOSIS OF BRONCHIAL OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE*G. Y. Stupnytska, Ya. D. Duman*

Introduction. Detecting the disorders of bronchial obstruction plays an important role in the diagnosis of chronic obstructive pulmonary diseases. The presence of bronchial obstruction, its severity, and response to inhaled introduction of bronchodilators could be evaluated by using computer spirometry.

Objective: to determine the additional spirometry criteria for the diagnosis of emphysematous type of bronchial obstruction in patients with COPD.

Materials and methods. The study involved 150 COPD patients and 40 healthy persons. The parameters of pulmonary function test (PFT) was determined using the computer

spirometry "BTL - Spiro Pro (UK) with the addition of bronchodilating test with β_2 -agonists short-acting (salbutamol at a dose of 400 mcg). The shape of the curve "flow-volume" and the indicators peak expiratory flow (PEF), forced expiratory flow 25% of the FVC, forced expiratory flow 50% of the FVC, forced expiratory flow 75% of the FVC, forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume on 1 second (FEV1), forced expiratory volume on 6 second (FEV6), the ratio of FEV1/FVC, FEV1/FVC, FEV6/FVC were evaluated.

The research results and their discussion. Analyzing the data of spirometry in COPD patients it was found that some of them had the emphysematous type of bronchial obstruction, confirmed by the change in the shape of the curve "flow-volume", a significant difference between the indicator PEF and forced expiratory flow 25% of the FVC, and reduced forced expiratory flow 50% of the FVC and forced expiratory flow 75% of the FVC proportional to the obstruction. At the same time it was found a decrease in FEV6 for simultaneous growth of FVC. The ratio FEV1/FEV6 was higher than FEV1/FVC, and FEV6/FVC was less than 100%. In healthy persons and in case of bronchial type of obstruction FVC=FEV6 and FEV1/FVC=FEV1/FEV6.

Conclusions. Thus, the modern spirometry systems enable more efficient methods to identify emphysematous type of bronchial obstruction, which is characterized by changing the shape of the curve "flow-volume", a significant difference indicators PEF and forced expiratory flow 25% of the FVC, and reduced forced expiratory flow 50% of the FVC and forced expiratory flow 75% of the FVC proportional to the obstruction, the predominance of FVC over FEV6, and the ratio FEV1/FVC < FEV1/FEV6, FEV6/FVC < 100%.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, spirometry, emphysematous type of bronchial obstruction.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P. 126-130.

Надійшла до редакції 01.11.2014

Рецензент - проф. Л.Д.Тодоріко

© Г.Я. Ступницька, Я.Д. Думан, 2014

УДК [612.66+616-092.19]:577.15

Л.Л. Сухова,
Ю.В. Волкова,
В.В. Давыдов

ГУ "Институт охраны здоровья
детей и подростков НАМН
Украины", г. Харьков

АКТИВНОСТЬ АЛЬДЕГИДДЕГИДРОГЕНАЗЫ В СЕРДЦЕ КРЫС ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА И ОСОБЕННОСТИ ЕЕ МОДУЛЯЦИИ ПРИ СТРЕССЕ

Ключевые слова: альдегиддегидрогеназа, иммобилизационный стресс, митохондрии, миокард, пубертат.

Резюме. Показано, что в митохондриальной фракции сердца крыс с увеличением их возраста происходит понижение активности альдегиддегидрогеназы, хотя в постмитохондриальной фракции она поддерживается на одинаковом уровне. При этом фермент из постмитохондриальной фракции миокарда 1,5-месячных животных проявляет наиболее высокую чувствительность к ингибирующему эффекту ацидоза и наименьшую - к активирующему действию перекиси водорода, чем у крыс других возрастных групп. В условиях продолжительной иммобилизации в постмитохондриальной фракции сердца у 1,5- и 2-месячных животных возникают разнонаправленные изменения со стороны альдегиддегидрогеназной активности, а в митохондриальной фракции она поддерживается на исходном уровне.

Введение

В подростковом возрасте повышается заболеваемость патологией сердечно-сосудистой системы [3, 5]. Одной из причин того может быть понижение устойчивости тканей внутренних органов к действию стрессоров на этапе полового созревания [1]. Однако причины этого возрастного феномена до настоящего времени остаются не изученными.

Данные литературы указывают на то, что важным неспецифическим звеном стрессорного повреждения сердца является стимуляция в нем свободнорадикальных процессов [4, 9, 11], которая сопровождается накоплением в миокарде цитотоксических карбонильных продуктов обмена. Наиболее широкое распространение среди них имеют альдегиды, которые в виду высокой реакционной способности и продолжительного времени жизни выступают в роли своеобразного мессенджера альтерации клеток [13].

Защита клеток от повреждения альдегидами обеспечивается ферментативной системой, в которую входят различные ферменты их катаболизма [2, 12]. Важное место среди них занимают альдегиддегидрогеназы (К.Ф. 1.2.1.3 и 1.2.1.4). К настоящему времени в литературе появились сведения о существовании определенной взаимосвязи между активностью альдегиддегидрогеназ и устойчивостью тканей к свободнорадикальному повреждению [7, 10]. Однако до настоящего времени все еще

отсутствуют представления о роли этих ферментов в антистрессорной защите и возрастном понижении чувствительности сердца к повреждающему действию стресса. Учитывая это, целью данного исследования явилось изучение особенностей модуляции активности альдегиддегидрогеназы в субклеточных фракциях сердца крыс разного возраста, подвергнутых иммобилизационному стрессу.

Материалы и методы

Работа выполнена на 57 крысах самцах линии Вистар трех возрастных групп: 1 - 1,5-месячные (ранний пубертат), 2 - 2-месячные (поздний пубертат) и 3 - 12-месячные (взрослые половозрелые), которых содержали на стандартном рационе питания вивария. Животных каждой возрастной группы делили на 2 подгруппы: 1 - интактные и 2 - крысы, подвергнутые иммобилизационному стрессу. Для воспроизведения иммобилизационного стресса животных привязывали к неподвижной опоре на 5 часов в день в течение 2 дней. Эффективность воспроизведения стресса оценивали по уровню адреналина в крови [8].

Животных подвергали декапитации под легким эфирным наркозом. Из грудной клетки извлекали сердце и помещали в охлажденный изотонический раствор хлористого натрия. Миокард измельчали ножницами и гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера-Эльвегейма в соотношении 1:10 (масса/объем) с

раствором, содержащим 0,25 М сахарозы. Гомогенат фильтровали через 4 слоя марли и центрифугировали 10 минут при 1000g. Супернатант повторно центрифугировали 20 минут при 10000 g. Полученную надосадочную жидкость декантировали и использовали в качестве постмитохондриальной фракции. Осадок суспендировали с 5 мл среды выделения и повторно центрифугировали в течение 20 минут при 10000 g. Надосадочную жидкость удаляли путем декантации, а образовавшийся осадок суспендировали с 1,5 мл среды выделения и использовали в работе в качестве митохондриальной фракции. Все процедуры фракционирования проводили при 4-60С.

В выделенных субклеточных фракциях миокарда определяли активность NAD-зависимой альдегиддегидрогеназы с использованием глутарового альдегида в качестве субстрата [6]. В специальных исследованиях уменьшали величину рН реакционной смеси с 8,5 до 8,3 и 8,1, а также вносили в нее перекись водорода в смеси с азидом натрия в конечных концентрациях 10 мМ.

Концентрацию белка в пробах определяли по

методу Лоури.

Результаты исследований подвергали статистической обработке с использованием непараметрического метода Wilcoxon-Mann-Whitney.

Обсуждение результатов исследования

Из данных, представленных в таблицах 1 и 2 следует, что альдегиддегидрогеназная активность в постмитохондриальной фракции миокарда у 1,5-, 2- и 12-месячных крыс существенно не различается (табл. 1). В митохондриальной фракции миокарда 1,5- и 2-месячных животных активность фермента на 319 % и 85 % соответственно выше, чем у 12-месячных крыс (табл. 2). Обнаруженные сдвиги дополняются изменениями со стороны величины соотношения альдегиддегидрогеназной активности в постмитохондриальной и митохондриальной фракции миокарда. У крыс пубертатного возраста величина индекса соотношения активности фермента в постмитохондриальной и митохондриальной фракции оказывается существенно ниже, чем у 12-месячных.

Таблица 1

Альдегиддегидрогеназная активность (нмоль НАДН/мг белка·мин) в постмитохондриальной фракции сердца крыс разного возраста, подвергнутых продолжительной иммобилизации

Экспериментальная группа	Возраст (мес)		
	1,5	2,0	12,0
Интактные	5,2 ± 0,6	7,3 ± 0,4	8,0 ± 0,7
Стресс	*11,7 ± 0,7	*3,3 ± 0,6	7,8 ± 0,8

Примечание. * - достоверность статистических различий ($p < 0,05$) по отношению к показателям у интактных животных

Таблица 2

Альдегиддегидрогеназная активность (нмоль НАДН/мг белка·мин) в митохондриальной фракции сердца крыс разного возраста, подвергнутых продолжительной иммобилизации

Экспериментальная группа	Возраст (мес)		
	1,5	2,0	12,0
Интактные	* 130,0 ± 14,5	* 57,1 ± 6,4	30,8 ± 3,3
Стресс	173,6 ± 30,2	30,2 ± 7,9	29,2 ± 1,6

Примечание. * - достоверность статистических различий ($p < 0,05$) по отношению к показателям 12-месячных животных

В условиях продолжительной иммобилизации в постмитохондриальной фракции сердца 1,5-месячных животных происходит повышение альдегиддегидрогеназной активности на 125% по сравнению с ее исходным уровнем. В тоже вре-

мя у 2-месячных иммобилизованных животных она наоборот - понижается до 45% от ее исходной величины. В митохондриальной фракции сердца у животных пубертатного возраста, сдвиги аналогичной направленности имеют

характер всего лишь выраженной тенденции ($P > 0,05$). При этом в субклеточных фракциях миокарда взрослых животных в условиях продолжительной иммобилизации не происходит изменения альдегиддегидрогеназной активности.

Изменения со стороны альдегиддегидрогеназной активности при стрессе сопровождаются увеличением соотношения ее величины в постмитохондриальной и митохондриальной фракции сердца только у 1,5-месячных крыс. У них происходит увеличение данного показателя на 68 %, по сравнению с его исходным уровнем.

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что альдегиддегидрогеназная активность постмитохондриальной фракции сердца крыс пубертатного возраста соответствует таковой у взрослых животных. Однако в условиях продолжительной иммобилизации у 1,5- и 2-месячных крыс происходит ее разнонаправленная модуляция. Это может указывать на то, что на позднем этапе полового созревания в сердце иммобилизованных животных возникают условия для ограничения скорости окислительных превращений эндогенных альдегидов в саркоплазме кардиомиоцитов.

Вместе с тем, несмотря на стрессорное ограничение активности немитохондриальных альдегиддегидрогеназ, в кардиомиоцитах иммобилизованных животных позднего пубертатного возраста, за счет поддержания высокой базальной активности митохондриальных энзимов,

могут поддерживаться условия для эффективной утилизации эндогенных альдегидов в окислительном пути их катаболизма.

Полученные данные экспериментальных исследований позволяют предполагать одинаковую скорость окисления эндогенных альдегидов в альдегиддегидрогеназной реакции в кардиомиоцитах животных пубертатного и взрослого половозрелого возраста. Однако в условиях изменения состава внутриклеточной среды при стрессе эффективность окисления карбонильных продуктов свободнорадикального окисления *in situ* может изменяться в зависимости от возраста характере. Известно, что при стрессе в миокарде возникают условия для формирования метаболического ацидоза и накопления активных форм кислорода [4]. Учитывая это, было изучено влияние эффекта понижения pH реакционной смеси и внесения в нее перекиси водорода на альдегиддегидрогеназную активность постмитохондриальной фракции миокарда животных разных возрастных групп. Исследования показали (табл. 3), что при понижении pH реакционной смеси уже до 8,3, фермент из постмитохондриальной фракции сердца 1,5-месячных крыс полностью теряет свою активность. В то же время у животных 2- и 12-месячного возраста подкисление реакционной смеси даже до 8,1 не сопровождается существенным изменением ее величины.

Таблица 3

Влияние pH среды и добавления в нее перекиси водорода на альдегиддегидрогеназную активность (нмоль НАДН/мг белка·мин) постмитохондриальной фракции сердца крыс разного возраста

Возраст животных (мес)	pH			+H ₂ O ₂	
	8,5 (контроль)	8,3	8,1	Отсутствие (контроль)	+ 10 мМ
1,5	4,2 ± 0,2	* 0	* 0	4,6 ± 0,8	* 9,1 ± 0,9
2,0	4,5 ± 0,6	* 8,9 ± 1,4	* 8,6 ± 0,7	4,2 ± 0,2	* 9,6 ± 1,4
12,0	3,0 ± 1,2	1,8 ± 0,4	3,2 ± 1,2	1,8 ± 0,2	* 6,4 ± 0,6

Примечание. * - достоверность статистических различий ($p < 0,05$) по отношению к показателям в контроле

Под влиянием перекиси водорода происходит резкое повышение альдегиддегидрогеназной активности в постмитохондриальной фракции сердца. Как следует из данных, представленных в таблице 3, активирующий эффект в большей мере выражен у 12-месячных, а в меньшей мере - у 1,5-месячных крыс.

Результаты проведенных исследований указывают на то, что альдегиддегидрогеназная активность постмитохондриальной фракции

сердца у крыс раннего пубертатного возраста проявляет наибольшую чувствительность к ингибирующему эффекту ацидоза и наименьшую чувствительность к активирующему действию перекиси водорода, чем у животных других возрастных групп. В позднем пубертатном возрасте характер ответа альдегиддегидрогеназной активности меняется, приближаясь к таковому у взрослых половозрелых животных. Причиной возрастной модуляции чувствительности альде-

гидрогеназной активности к регуляторному действию ацидоза и перекиси водорода могут быть особенности строения изоферментного спектра немитохондриальных альдегиддегидрогеназ в сердце на этапе полового созревания.

Таким образом, в раннем пубертатном возрасте в клетках сердца повышается чувствительность немитохондриальных форм альдегиддегидрогеназ к ингибирующему эффекту ацидоза и ограничение проявления на них активирующего действия перекиси водорода, по сравнению с взрослыми половозрелыми животными. Принимая во внимание характер полученных данных, можно предположить, что изменение ответа немитохондриальных альдегиддегидрогеназ на действие исследованных регуляторных факторов будет способствовать понижению эффективности окислительного катаболизма эндогенных альдегидов в кардиомиоцитах крыс пубертатного возраста в условиях стимуляции их образования при оксидативном стрессе. При этом возникающее в условиях иммобилизационного стресса повышение активности фермента в постмитохондриальной фракции сердца выступает в качестве своеобразного компенсаторного сдвига, направленного на предупреждение ограничения скорости утилизации эндогенных альдегидов при иммобилизационном стрессе. Однако насколько подобный сдвиг будет реализовываться в поддержание достаточной высокой эффективности окисления эндогенных альдегидов в условиях повышения скорости их образования при стрессе, требует специального изучения.

Выводы

1. Альдегиддегидрогеназная активность постмитохондриальной фракции сердца крыс пубертатного возраста аналогична таковой у взрослых половозрелых животных. В митохондриальной фракции сердца с увеличением возраста животных от 1,5 до 12 месяцев происходит постепенное понижение альдегиддегидрогеназной активности.

2. В постмитохондриальной фракции сердца у 1,5- и 2-месячных крыс в условиях продолжительной иммобилизации возникают разнонаправленные изменения со стороны альдегиддегидрогеназной активности, а в митохондриальной фракции она поддерживается на исходном уровне.

3. У крыс раннего пубертатного возраста альдегиддегидрогеназа постмитохондриальной фракции сердца проявляет наибольшую чувствительность к ингибирующему эффекту ацидоза и наименьшую чувствительность к активи-

рующему действию перекиси водорода, чем у животных других возрастных групп.

Литература. 1. Волкова Ю. В. Влияние иммобилизационного стресса на содержание продуктов свободно-радикального окисления липидов и белков в субклеточных фракциях мозга крыс разного возраста / Ю. В. Волкова, В. В. Давыдов // Укр. біохім. журн. - 2009. - Т. 81, № 2. - С. 45-49. 2. Давыдов В. В., Божков А. И., Кульчицкий О. К. Физиологическая и патофизиологическая роль эндогенных альдегидов. - Saarbrücken: Palmarium Academic Publishing, 2012. - 240 с. 3. Корнев Н. М. Артериальная гипертензия у подростков / Н. М. Корнев // Прогнозування та профілактика артеріальної гіпертензії в дитячому та підлітковому віці: матеріали симп. - Х., 2001. - С. 3-7. 4. Меерсон Ф. З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца / Ф. З. Меерсон. - М.: Медицина, 1984. - 270 с. 5. Механизмы формирования инвалидности у детей с патологией системы кровообращения / Н. М. Корнев, Л. Ф. Богмат, С. Р. Толмачева [и др.] // Медико-соціальні аспекти реабілітації дітей-інвалідів: матеріали наук.-практ. конф. - Х., 2000. - С. 3-6. 6. Пирожков С. В., Панченко Л. Ф. Роль альдегиддегидрогеназ в метаболизме малонового диальдегида в печени крыс // Биохимия. - 1988. - Т. 53, № 9. - С. 1443 - 1448. 7. Activation of aldehyde dehydrogenase-2 reduces ischemic damage to the heart / C. H. Chen, G. R. Budas, E. N. Churchill [et al.] // Science. - 2008. - Vol. 321, N 5895. - P. 1455 - 1495. 8. Atrac C., Madnusun T. A. Procedure for the isolation of nor-adrenaline, adrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissues samples using a single column of strongly acid exchange resin / C. Atrac, T. A. Madnusun // Acta Pharmacol. Toxicol. - 1978. - Vol. 42. - P. 35 - 57. 9. Davydov V. V. Lipid peroxidation in the heart of adult and old rats during immobilization stress / V. V. Davydov, V. N. Shvets // Exp. Gerontol. - 2001. - Vol. 36. - P. 1155 - 1160. 10. Deficiency in a mitochondrial aldehyde dehydrogenase increases vulnerability to oxidative stress in PC12 cells / I. Oshawa, K. Nishimaki, C. Yasuda [et al.] // J. Neurochem. - 2003. - Vol. 84, N 5. - P. 1110 - 1117. 11. Nayanatara A. K. The effect of repeated swimming stress on organ weights and lipid peroxidation in rats / A. K. Nayanatara, H. S. Nagaraja, B. K. Anupama // Thai J. Physiol. Sci. - 2005. - Vol. 18, № 1. - P. 3 - 9. 12. O'Brein P. J. O. Aldehyde sources metabolism, molecular toxicity mechanisms, and possible effects on human health / P. J. O. O'Brein, A. G. Siraki, N. Shangari // Critical Reviews in Toxicology. - 2005. - Vol. 35. - P. 609 - 662. 13. Uchida K. Role of reactive aldehyde in cardiovascular disease / K. Uchida // Free Radical. Biol. Med. - 2000. - Vol. 28, N 12. - P. 1685 - 1696.

АКТИВНІСТЬ АЛЬДЕГІДДЕГІДРОГЕНАЗИ В СЕРДЦІ ЩУРІВ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ ТА ОСОБЛИВОСТІ ЇЇ МОДУЛЯЦІЇ ПРИ СТРЕСІ

Л. Л. Сухова, Ю. В. Волкова, В. В. Давыдов

Резюме. Показано, що в мітохондріальній фракції серця щурів із збільшенням віку відбувається зниження активності альдегиддегидрогенази, однак в постмитохондриальній фракції вона підтримується на однаковому рівні. При цьому фермент з постмитохондриальної фракції міокарда 1,5-місячних тварин проявляє найбільш високу чутливість до інгібувального ефекту ацидозу і найменшу - до активуючої дії перекиси водню, ніж у щурів інших вікових груп. В умовах тривалої імобілізації в постмитохондриальній фракції серця у 1,5- і 2-місячних тварин виникають різноспрямовані зміни з боку альдегиддегидрогеназної активності, а в мітохондріальній фракції вона підтримується на вихідному рівні.

Ключові слова: альдегиддегидрогеназа, імобілізаційний стрес, мітохондрії, міокард, пубертат.

ALDEHYDE DEHYDROGENASE ACTIVITY AND ITS MODULATION IN HEART OF RATS AT PUBERTAL AGE UNDER CONDITIONS OF STRESS

Yu. V. Volkova, L. L. Sukhova, V. V. Davydov

Abstract. The purpose of the present work was to study aldehyde dehydrogenase activity and its modulation in heart subcellular fractions of rats at pubertal age under conditions of immobilization stress. It has been shown that immobilization was accompanied by a change in mitochondrial fraction of heart. In 1,5-month-old rats the enzyme activity was higher than its value in 2- and 12- month-old rats. The enzyme activity in heart postmitochondrial fraction of rats at pubertal age was the same as the activity in adult rats. The enzyme in heart postmitochondrial fraction of 1,5-month-old rats was showing the highest sensitivity to the inhibitory effect of acidosis and the

smallest sensitivity to the activation effect of hydrogen peroxide. Under conditions of prolonged immobilization in heart postmitochondrial fractions of 1,5- and 2-month-old animals arise the opposite changes of aldehyde dehydrogenase activity.

Key words: aldehyde dehydrogenase, immobilization, mitochondria, myocardium, pubertal age.

Si "Institute of Children and Adolescent Health Care of NAMS of Ukraine", Kharkov

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50).-P.131-135.

Надійшла до редакції 14.11.2014

Рецензент – проф. І.Ф. Мецишен

© Л.Л. Сухова, Ю.В. Волкова, В.В. Давыдов, 2014

УДК 616.33/.342-022-02:616.37 | - 053.2

**З.В. Томків,
Ю.С. Коржинський,
А.С. Кость**

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

ОСОБЛИВОСТІ ЕКЗОКРИННОЇ ФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ В ДІТЕЙ ІЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ, ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ В ОРГАНІЗМІ *HELICOBACTER PYLORI*

Ключові слова: хронічна гастродуоденальна патологія, *Helicobacter pylori*, підшлункова залоза, діти.

Резюме. Проведене клініко-параклінічне обстеження 135 дітей з хронічною гастродуоденальною патологією дозволило оцінити особливості клінічної картини та стан екзокринної функції підшлункової залози з урахуванням контамінації *Helicobacter pylori*. Виявлено, що в пацієнтів з *Helicobacter pylori* інфекцією частіше виникає суміжне ураження підшлункової залози.

Вступ

Протягом декількох останніх десятиріч, незважаючи на досягнення сучасної медицини, спостерігається чітка тенденція до збільшення гастроентерологічної патології у дітей різних вікових груп як у нашій країні, так і за її межами, в тому числі і у високорозвинутих країнах [5,9]. Особливо відмічається збільшення кількості захворювань гастродуоденальної зони, які, згідно даних різних авторів, становлять 50 - 75% від загальної кількості захворювань органів травлення у дітей [2, 10, 12]. Доволі часто патологія гастродуоденальної ділянки асоціюються з *Helicobacter pylori* (Hр), що є одним з основних патогенетичних чинників хронічного гастриту та гастродуоденіту, а також пептичної виразки [1, 6, 13, 15].

У дітей з хронічним гастритом та гастродуоденітом цей мікроорганізм зустрічається лише в половині випадків (52-55%), а в пацієнтів з ерозивно-виразковими процесами його виявляють у 82-98% [6].

В останній період часу з'явилась інформація про можливу участь Hр в етіології та патогенезі патологічних змін з боку підшлункової залози, зокрема, в розвитку хронічного панкреатиту. Дані науковців є досить суперечливими, хоча теоретично такий зв'язок можливий за рахунок існуючого взаємозв'язку між шлунком, дванадцятипалою кишкою та підшлунковою залозою, які мають спільні механізми регуляції та постійно разом взаємодіють в процесах травлення. Відповідно функціональний стан підшлункової залози частково залежить від стану сусідніх органів системи травлення, зокрема гастродуоденальної ділянки. А, як відомо, H. pylori впливає на функціональний стан шлунка та дванадцятипалої кишки [3, 4, 7, 11].

При цьому, зниження травної активності панкреатичних ферментів може носити як абсолютний характер, пов'язаний зі зниженням функції підшлункової залози, так і відносний - при якому ензими не спроможні реалізувати своєї функції через низку різноманітних факторів [8].

Мета дослідження

Вивчити особливості клінічної картини та екзокринної функції підшлункової залози у дітей з хронічною гастродуоденальною патологією залежно від інфікованості їх Hр- інфекцією.

Матеріал і методи

Обстежено 135 дітей з хронічною гастродуоденальною патологією віком від 8 до 17 років (середній вік 14,4±2,5 р.), які перебували на лікуванні в міському дитячому гастроентерологічному центрі.

В обстежених дітей діагностовано: хр. поверхневий гастрит і/або дуоденіт - у 20 дітей (14,8%), хронічний дифузний гастродуоденіт - у 43 (31,9%), ерозивний гастродуоденіт - у 38 (28,1%), виразкова хвороба шлунка - 5 (3,7%), виразкова хвороба дванадцятипалої кишки - у 27 (20,0%), виразка шлунка поєднана з виразкою дванадцятипалої кишки в 1 дитини (0,7%).

Всім дітям з метою верифікації діагнозу було проведено комплексне обстеження, що включало загальноклінічні, лабораторні та інструментальні методи досліджень, відповідно до положень затверджених протоколів діагностики та лікування органів травлення у дітей (наказ МОЗ України № 438 від 26.05.2010 р.), а також уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям із захворюваннями органів травлення (наказ № 59 від 29 січня 2013 року).

Деталізуючи анамнез життя, звертали увагу

щоб у жодного пацієнта не було травми живота, харчової чи медикаментозної алергії, інфекційних захворювань протягом останніх трьох місяців та інших факторів, які б могли спричинити патологічні зміни зі сторони підшлункової залози.

З метою достовірної оцінки ступеня вираженості больового синдрому використовували загальноприйнятну вербальну 10 бальну візуально-аналогову шкалу (ВАШ) з 5-ступеневою градацією ступеня вираженості больового синдрому (0 - немає болю, 1 - легкий, 2 - помірний, 3 сильний, 4 - дуже сильний).

Для вивчення стану екзокринної функції підшлункової залози проведено ряд обстежень: ультразвукове дослідження (УЗД), визначення рівня α -амілази та ліпази в сироватці крові, діастази в сечі, фекальної еластази-1 і трипсину в калі. Для первинної оцінки стану екзокринної функції підшлункової залози визначали рівень амілази в крові та сечі за Каравеем, рівень ліпази визначали кінетичним колориметричним методом з використанням набору реактивів фірми "Dialab" (Німеччина). Водночас, зважаючи на нестабільність активності амілази, для оцінки екзокринної функції підшлункової залози досліджувався вміст фекальної еластази-1 за допомогою імуноферментного аналізу з використанням тест-системи фірми "Bioserv" (Німеччина). За міжнародними стандартизованими показниками нормальним рівнем еластази-1 у калі вважали рівень 200 мкг/г калу і вище; 100-200 мкг/г вказували на легкий, 50-100 на середній і менше 50 мкг/г на важкий ступінь екзокринної недостатності підшлункової залози [14].

Протеолітичну активність трипсину оцінювали за допомогою рентген-плівкового тесту.

Визначення Нр проводилось інвазивними та неінвазивними (аміачний дихальний тест (ХЕЛІК-тест) та СТУЛІ-тест ("CITO TEST H. Pylori Ag" (CerTest Biotec. S.L., Іспанія) методами. Ступінь обсіменіння визначали за допомогою гістологічного та цитологічного методів. Вибір двох методів обстеження залежав від віку та згоди пацієнта. Це дало можливість розподілити дітей на 2 групи: I група - 76 пацієнтів, при обстеженні в яких виявили Нр-інфекцію, II група - 59 Нр-негативних пацієнтів - була групою порівняння. За віком і статтю групи були однорідними. В обох групах переважали дівчатка (51,3% - в I групі та 55,9% - в II групі).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету Microsoft Excel 2007 та статистичних програм "Statistica" for Windows v.6.0 (StatSoft, USA). Виразувалися показники середніх величин (M) та стандартне

відхилення (SD) за умови нормального розподілу; медіана і значення 25-го та 75-го центилів за відсутності нормального розподілу; досягнутий рівень значимості (p). Для порівняння частотних показників застосовувався критерій χ^2 з поправкою Йейтса. Значимість кореляційних зв'язків визначали за допомогою критерію рангової кореляції Спірмена. Різницю показників вважали достовірною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз клінічної картини показав, що найчастіше у дітей були прояви больового абдомінального синдрому, який серед загалу пацієнтів спостерігався у 125 дітей (92,6%), диспептичного (в 116 пацієнтів, 85,9%). При цьому в пацієнтів обох груп локалізація болю переважно відповідала проекції основної патології, зокрема, на періодичний, приступоподібний біль в епігастральній ділянці скаржилось 109 (80,7%) дітей, а в пілородуоденальній - 61 (45,2%). Слід зазначити, що в частини дітей біль не був локалізований тільки в одній ділянці. Іноді, переважно діти молодшого шкільного віку, взагалі не могли чітко локалізувати біль.

Скарги на біль, а також болючість при пальпації в лівому підребер'ї, панкреатичних точках та зонах переважала в пацієнтів I групи, що вказує на частіше залучення в них у патологічний процес підшлункової залози. Наприклад, пальпаторну болючість у лівій підреберній ділянці виявлено в 57,9% Нр-позитивних пацієнтів та 39,0% - в Нр-негативних ($p < 0,05$). Інтенсивність больового синдрому в I групі за ВАШ становила $5,0 \pm 1,9$ балів для I групи та $3,9 \pm 2,3$ - для II групи. Порівняльну болючість в окремих панкреатичних точках та зонах зображено в табл. 1.

Серед проявів диспептичного синдрому в значній частини пацієнтів зустрічалися скарги, обумовлені порушенням моторно-евакуаторної функції травного каналу. Серед найчастіших скарг були: нудота, блювота, відрижка повітрям та кислим, відчуття важкості в шлунку, метеоризм. У більшій половини пацієнтів був знижений апетит. Печія, яка є проявом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби вірогідно частіше спостерігалася в Нр-позитивних дітей (31,6%), ніж в Нр-негативних дітей (15,3%) ($p < 0,05$), (табл. 2).

Змінені результати α -амілази сироватки крові (підвищення чи зниження цього показника) виявили в 31,6% дітей основної групи та 8,5% групи порівняння ($p < 0,01$). Рівень α -амілази сироватки крові у пацієнтів I групи в середньому становив $25,5 \pm 7,8$ г/год*л. Для пацієнтів II групи цей показник становив $23,0 \pm 5,5$ г/год*л. При

Таблиця 1

Частота виявлення болю в панкреатичних точках та зонах у дітей із гастроуденальною патологією

Локалізація	I група (n=76)	II група (n=59)
	%	%
Т. Мейо-Робсона*	48,7	28,8
Т. Кача	34,2	20,3
Т. Губергріца	5,3	3,4
Т. Дежардена*	30,3	15,25
Зона Шоффара*	46,1	27,1

Прим. * - достовірність між групами (p<0,05)

Таблиця 2

Частота проявів диспептичного синдрому в обстежених дітей

Скарги	I група (n=76)	II група (n=59)
	%	%
Нудота	64,5	55,9
Блювота	19,7	22,0
Відрижка	25,0	20,3
Печія*	31,6	15,3
Знижений апетит	64,5	57,6
Швидке насичення та відчуття важкості в шлунку	22,4	13,6
Метеоризм	25,0	15,3
Кашкоподібні випорожнення	6,6	5,1
Схильність до закріпів	6,6	13,6
Нестійкі випорожнення (чергування закріпів з проносами)	3,9	1,7

Прим. * - достовірність між групами (p<0,05)

цьому, в 25,0% пацієнтів I групи спостерігався підвищений рівень α -амілази сироватки крові, а в 6,6% - зниження рівня цього лабораторного показника. В той же час лише в 5,1% дітей II групи виявлено збільшення α -амілази крові, а в 3,4% зниження її. У всіх інших дітей рівень α -амілази був в межах фізіологічної норми.

В I групи збільшення рівня діастази сечі вище 160 Од виявлено в 41,2% від обстежених дітей, а зниження нижче 40 Од - в 9,8%. В II групи підвищений рівень діастази сечі виявлено в 10,3 %, а зниження - в 7,7 %. Медіана для I групи становила - 124,8 Од, а для II - 65,0 Од.

Підвищений рівень ліпази сироватки крові було виявлено у 57,5% дітей I групи та у 24,4% - II групи. Медіана для I групи була на рівні 61,3 Од/л, а для II - 37,2 Од/л.

Рівень фекальної еластази-1 був нижчим від норми у 25,0 % обстежених дітей I групи та вказував на легку екзокринну недостатність ПЗ. У пацієнтів II групи рівень фекальної еластази-1 був в межах норми.

При обстеженні калу на трипсин за допомогою

рентген-плівкового тесту в усіх обстежених дітей відмічали наявність просвітлення на плівці у всіх розведеннях.

Зміни, які виявлені під час УЗД, були помірно виражені та розцінювалися як прояви дисфункції підшлункової залози, що вторинно виникли на фоні хронічної гастроуденальної патології. Їх виявлено у 45 (59,2%) дітей I групи та 23 (39,0%) - II групи (p<0,05). Помічено, що в пацієнтів, які є інфікованими Нр, частіше, в порівнянні з Нр-негативними, виявляли зміни ехогенності, особливо за рахунок її акустичного ущільнення, а також нерівність контурів ПЗ (p<0,05). В них же виявляли розширену Вірсунгову протоку, чого не спостерігалось в пацієнтів II групи. В той же час зміни розмірів ПЗ, в основному за рахунок хвоста, зустрічали з однаковою частотою в пацієнтів обох груп, не залежно від інфікованості Нр (табл. 3).

Провівши кореляційний аналіз між ступенем обсіменіння Нр та частотою залучення в патологічний процес підшлункової залози (за даними УЗД та лабораторних методів обстеження)

Таблиця 3

Результати ультразвукового дослідження підшлункової залози в дітей з гастроуденальною патологією

Виявлені зміни	I група (n=76), %	II група (n=59), %
Зміни розмірів ПЗ	34,2	32,2
Збільшення розмірів голівки	19,7	13,6
Збільшення розмірів тіла	18,4	13,6
Збільшення розмірів хвоста	34,2	32,2
Нерівність контурів ПЗ	3,9	0
Підвищення ехогенності ПЗ*	21,1	8,5
Зниження ехогенності ПЗ	14,5	6,8
Наявність ехосигналів	10,5	8,5
Розширення Вірсунгової протоки	5,3	0

Прим. * - достовірність між групами ($p < 0,05$)

виявлено між ними прямий помірно тісний зв'язок (коефіцієнт кореляції Спірмена 0,464 при $p < 0,05$).

Висновок

Проаналізувавши дані лабораторних та інструментальних обстежень встановлено, що при хронічній гастроуденальній патології, особливо асоційованій з Нр, функціональні зміни з боку екзокринної функції підшлункової залози виявляють із значною частотою. При цьому порушення панкреатичної функції частіше простежуються в Нр-позитивних пацієнтів. Тому, за встановлення в пацієнта з хронічною гастроуденальною патологією Нр-інфекції, доцільно провести повний комплекс обстежень, з метою своєчасної діагностики залучення в патологічний процес підшлункової залози для підвищення ефективності лікування основної та супутньої патології.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи отримані результати, які свідчать про залучення в патологічний процес підшлункової залози з виникненням різного ступеня змін зі сторони екзокринної функції, доцільно вивчити вплив Нр-інфекції на ендокринну функцію.

Література. 1.Абатуров О.С. Фактори ризику розвитку хронічних CagA-позитивних Нр-асоційованих гастритів у дітей / О.С. Абатуров, Н.Ю. Завгородня // Перинатология и педиатрия. - 2012. - №1. - С. 123-125. 2.Абатуров А.Е. Хеликобактерная инфекция у детей: особенности диагностики и лечения / А.Е. Абатуров, О.Н. Герасименко, Н.И. Леоненко // Здоровье ребенка. - 2011. - №4. - С. 93-97. 3.Банадига Н.В. Вторична панкреатична недостатність у дітей / Н.В. Банадига // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина". - 2011. - №2. - С. 335- 338. 4.Губергріц Н.Б. Практична панкреатология / Н.Б. Губергріц, С.В. Скопиченко. - Донецьк : Лебідь, 2007. - 244 с. 5.Епідеміологія захворювань шлунково-кишкового тракту в дітей Чернівецької області / Сорокман Т.В., Сокольник С.В., Зімагорова Н.О., Остапчук Г.Р. // Клініч. та експерим. патол. - 2007. - Т.6, № 2. - С. 72-76. 6.Етіопатогенез гастриту типу В у дітей / Сорокман Т.В.,

Сокольник С.В., Гінгуляк М.Г., Попелюк Н.О. // Бук. мед. вісник. - 2014. - Т.18, № 2. - С. 153-156. 7.Маев И.В. Желудочное кислотообразование и хронический панкреатит: насколько сильна взаимосвязь? / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2008. - № 3. - С. 4-14. 8.Марушко Ю.В. Ферментні препарати для корекції екзокринної панкреатичної недостатності у педіатричній практиці / Ю.В. Марушко, Т.В. Гишак // Современная педиатрия. - 2009. - №6. - С. 118-122. 9.Николаева О.В. Характеристика функционального состояния поджелудочной железы у детей с хронической гастроуденальной патологией / О.В. Николаева, Ферас Дж.Н. Абухалил // Медицина сьогодні і завтра. - 2009. - №2. - С. 102-106. 10.Стан зовнішньосекреторної функції підшлункової залози інапрямі її корекції у дітей з хронічним гастроуденальним алергічним генезу / Тяжка О.В., Горобець А.О., Горобець Н.І., Чеська І.М. // Медицина транспорту України. - 2010. - № 2. - С. 15-22. 11.Циммерман Я.С. Helicobacter pylori-інфекція: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) / Я.С. Циммерман // Клини. медицина. - 2006. - № 4. - С. 63-67. 12.Шадрин О.Г. Язвенная болезнь в практике детского гастроэнтеролога / О.Г. Шадрин, С.И. Герасимюк // Сучасна гастроентерол. - 2009. - № 4. - С.76-82. 13.Alarcon T. Helicobacter pylori in pediatrics / T. Alarcon, M.J. Martinez-Comez, P. Urruzuno // Helicobacter. - 2013. - V. 18, S. s1. - P. 52-57. 14. Elphick D. A. Comparing the Urinary Pancreolauryl Ratio and Faecal Elastase'1 as Indicators of Pancreatic Insufficiency in Clinical Practice / D.A. Elphick, K. Kapur // Pancreatology. - 2005. - Vol. 5. -P. 196-200. 15. In situ expression of cagA and risk of gastroduodenal disease in Helicobacter pylori infected children / Rick J.R., Goldman M., Semino-Mora C. [et. al.] // J. Pediatr. Gasrtoenterol. Nutr. - 2010. - № 2. - P.167-172.

ОСОБЕННОСТИ ЭКЗОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ В ОРГАНИЗМЕ HELICOBACTER PYLORI

З.В. Томкив, Ю.С. Коржинский, А.С. Кость

Резюме. При проведенном клинико-параclinicalном исследовании 135 детей с хронической гастроуденальной патологией выявлено особенности клинической картины и состояние экзокринной функции поджелудочной железы с учетом контаминации Helicobacter pylori. Установлено, что у пациентов с Helicobacter pylori инфекцией более часто возникает вовлечение в патологический процесс поджелудочной железы.

Ключевые слова: хроническая гастроуденальная патология, Helicobacter pylori, поджелудочная железа, дети.

**EFFECT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION ON
EXOCRINE PANCREATIC FUNCTION IN CHILDREN
WITH GASTRODUODENAL PATHOLOGY**

Z.V. Tomkiv, Y.S. Korzhynskiy, A.S. Kost

Abstract. A study of clinical and paraclinical examination of 135 children with chronic gastroduodenal pathology allowed to evaluate the clinical picture and features state of exocrine pancreatic function based on Helicobacter pylori contamination. It has been found that in patients with Helicobacter pylori

infection the pancreas is more often involved into pathological process.

Key words: chronic gastroduodenal pathology, Helicobacter pylori, pancreas, children.

D. Halytsky National Medical Institute (Lviv)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.136-140.

Надійшла до редакції 10.12.2014

Рецензент – проф. О.І. Волошин

© З.В. Томків, Ю.С. Коржинський, А.С. Кость, 2014



УДК 616.329-002:616.379-008.64]-08-035:575.113

О.І. Федів,**Ю.В. Коханюк,****Л.П. Сидорчук**Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**ДИФЕРЕНЦІЙОВАНЕ ЛІКУВАННЯ
ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ
ХВОРОБИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ
ДІАБЕТ ТИПУ 2, ЗАЛЕЖНО ВІД
ГАПЛОТИПІВ ГЕНІВ ГЛУТАТІОН S-
ТРАНСФЕРАЗИ КЛАСІВ M1 ТА T1****Ключові слова:** гастроезофа-
геальна рефлюксна хвороба,
цукровий діабет типу 2, гени
глутатіон-S-трансферази класів
M1 та T1, пепсан, кверцетин.**Резюме.** У статті наведено дані щодо особливостей клінічної картини, морфологічних змін слизової оболонки стравоходу, окиснювальної модифікації білків, пероксидного окиснення ліпідів, антиоксидантного захисту, протеолітичної та фібринолітичної активностей крові, маркерів апоптозу у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу та цукровий діабет типу 2, залежно від гаплотипів генів глутатіон-S-трансферази класів M1 та T1, в динаміці лікування. Встановлено, що одночасне застосування пепсану та кверцетину на тлі базисної терапії виявляє найбільш виражений терапевтичний вплив при зазначеній поєднаній патології, а особливо при GSTT1 + / GSTM1 0/0 та GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0 гаплотипах.**Вступ**

Гени ферментів детоксикації II фази суперсімейства глутатіон-S-трансферази (GST), особливо класів GSTT1 і GSTM1, відіграють важливу роль у забезпеченні резистентності клітин до пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та впливу вільних радикалів на алкілування білків, запобіганні пошкодженню ДНК [2], відповідальні за активність окиснювального стресу у патогенезі діабетичних ускладнень [9], можуть ініціювати канцерогенез [6, 8, 10], визначають пероксидазну активність щодо цитотоксичних метаболітів запальних реакцій [7].

Відомо, що збільшення концентрації активних форм кисню (АФК) та їх метаболітів спричиняють окиснювальну модифікацію білків (ОМБ), що призводить до зміни структурно-функціональних властивостей клітин. Паралельно спостерігається підвищення інтенсивності ПОЛ. Вплив руйнівної дії АФК у тканинах залежить від можливостей організму щодо мобілізації антиоксидантного захисту (АОЗ), який знижується за наявності "мутантного" D-алеля генів GSTM1 та GSTT1. Порушення АОЗ під впливом токсичної дії вільнорадикальних продуктів призводить до структурних і метаболічних порушень у клітинах з подальшим некрозом [1, 3].

Знаючи, що у випадку делеції функціональної зони генів GSTM1 та GSTT1 спостерігається підвищення концентрації АФК і підсилення внаслідок цього процесів ПОЛ та ОМБ, які в подальшому послаблюють регенераторні властивості слизової

оболонки стравоходу (СОС), необхідно модифікувати терапію гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) шляхом включення до лікувального комплексу лікарських засобів з антиоксидантною дією [7, 11]. У зв'язку з цим актуальним є вивчення впливу пепсану та кверцетину на деякі патогенетичні механізми розвитку ГЕРХ на тлі цукрового діабету (ЦД) типу 2, з урахуванням поліморфізму генів [4, 5, 11, 12].

Мета дослідження.

Оцінити ефективність застосування пепсану та кверцетину в лікуванні хворих на ГЕРХ, поєднану з ЦД типу 2, на підставі вивчення патогенетичних механізмів її розвитку та генетичних чинників.

Матеріал і методи

У дослідженні брало участь 33 хворих на ГЕРХ у поєднанні з ЦД типу 2 віком від 41 до 67 років. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі.

ГЕРХ діагностували на підставі наявності скарг на печію, дисфагію, кисле зригування, даних ендоскопічного дослідження стравоходу та внутрішньостравохідного рН-моніторингу. Діагноз ЦД встановлювали згідно з "Протоколом надання медичної допомоги хворим на неускладнений цукровий діабет", затвердженим Наказом МОЗ України за № 356 від 22.05.2009 р. "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Ендокринологія". Критерієм вик-

лючення з дослідження була наявність некомпенсованого ЦД з тяжким перебігом захворювання.

Відповідно до завдань дослідження пацієнтів розподілили на такі групи, залежно від гаплотипів аналізованих генів та проведеного лікування: I-у групу склали 21 хворий на ГЕРХ, поєднану з ЦД типу 2, з гаплотипами GSTM1+/GSTT1+ та GSTM1+/GSTT1 0/0, яка в свою чергу поділялася на 1-у підгрупу (10 пацієнтів) - отримували на тлі базисної терапії омепразолом (по 20 мг/добу) пепсан (по 1 капсулі 4 рази на добу) впродовж 28 днів, та 2-у підгрупу (11 обстежених) - додатково до стандартного лікування пизначались пепсан (по 1 капсулі 4 рази на добу) та кверцетин (по 0,04 г на ? склянки води 2 рази на добу за 30 хвилин до їжі впродовж 28 днів); у II групу увійшло 12 пацієнтів з ГЕРХ на тлі ЦД типу 2 з гаплотипами GSTT1+/GSTM1 0/0 та GSTT1 0/0/GSTM1 0/0, які також були розподілені на 3-ю підгрупу (6 хворих) - отримували на тлі базисної терапії омепразолом (по 20 мг/добу) пепсан (по 1 капсулі 4 рази на добу впродовж 28 днів) та 4-у підгрупу (6 осіб) - додатково до стандартного лікування отримували пепсан (по 1 капсулі 4 рази на добу) та кверцетин (по 0,04 г на 1/2 склянки води 2 рази на добу за 30 хвилин до їжі впродовж 28 днів).

Алелі поліморфних ділянок аналізованих генів вивчали один раз, після включення хворих у дослідження, шляхом виділення геномної ДНК із лейкоцитів периферичної крові, стандартним методом фенол-хлороформної екстракції з використанням протеїнази К відповідно до інструкції комплексу виділення РНК/ДНК (Росія) із наступною ампліфікацією поліморфної ділянки за допомогою ПЛР на програмованому ампліфікаторі "Amplify-4L" ("Віокон", Росія), з індивідуальною температурною програмою для обраних праймерів генів. Аналіз продуктів ампліфікації проводили шляхом розділення фрагментів ДНК у агарозному гелі, візуалізували за допомогою транслюмінатора за наявності маркера молекулярних мас (ММ) 100-1000 бр.

Гістологічне дослідження біоптатів СОС проводили, використовуючи забарвлення гематоксилін-еозином, на підставі чого визначали питоми об'єм кровоносного русла та міжклітинного матриксу стромы, відсоток слизистих клітин у ділянці метаплазії. Слизопродукуючі властивості різних структурних елементів СОС вивчали на основі кількісних параметрів оптичної густини PAS-позитивного забарвлення методом комп'ютерної мікроденситометрії. Гістохімічну оцінку ОМБ проводили методом комп'ютерної мікроспектрофотометрії із забарвленням гістологічних

зрізів бромфеноловим синім за методом Мікель-Кальво.

Процеси ОМБ вивчали за рівнем альдегід- і кетондинітрофенілгідразонів нейтрального характеру (АКДНФГ НХ) у плазмі крові за методикою Дубініної Е.Е. та співавт. (1995) в модифікації І.Ф. Мещишена (1998).

Продукти ПОЛ визначали за рівнем його кінцевого продукту - малонового альдегіду (МА) у плазмі (пл) та еритроцитах (ер) за Ю.А.Владимировим, А.І. Арчаковим (1972). Вміст у крові глутатіону відновленого (ГВ) досліджували за методом О.В. Травіної (1955) в модифікації І.Ф. Мещишена, І.В. Петрової (1983). Систему АОЗ вивчали за активністю: глутатіонпероксидази (ГП) - за І.Ф. Мещишеним (1982), глутатіон-S-трансферази (ГТ) - за І.Ф. Мещишеним (1987). Активність ферментів розраховували на 1 г гемоглобіну (Нв). Вміст у сироватці крові церулоплазміну (ЦП) визначали за методом Ревіна (1976).

Стан протеїназо-інгібіторної системи крові визначали за методом К.Н. Веремеєнко та ін. за лізісом азоальбуміну (ЛАА) (розпад низькомолекулярних білків) та вмістом α^2 -макроглобуліну (α^2 -МГ) ("Даниш Ltd.", Львів). Стан ферментативного та неферментативного фібринолізу у плазмі крові вивчали за допомогою набору реактивів фірми "Даниш Ltd." (Львів) за методиками Н.Тіца.

Статистична обробка даних проводилася за допомогою комп'ютерної програми "STATISTICA v.6.0 (StatSoftInc; 1984-1996) із застосуванням методів параметричної та непараметричної статистики. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Аналізуючи динаміку клінічних проявів ГЕРХ у хворих на ЦД типу 2 (табл. 1), встановлено вірогідне зниження ($p < 0,05$) кількості обстежених 1-ої та 2-ої підгруп, яких турбувала печія, порівняно з даними до лікування. У пацієнтів 3-ої та 4-ої підгруп було відмічено лише тенденцію до зменшення чисельності осіб, які скаржилися на даний симптом. У цілому спостерігалася тенденція до зменшення частоти проявів кислого зригування, відрижки повітрям, відчуття кислоти у роті та осиплості голосу у всіх підгрупах хворих. В той же час, у хворих 2-ої підгрупи було більш виразне зниження частоти досліджуваних ознак.

Контрольне ендоскопічне дослідження через місяць після початку лікування в обстежених з гаплотипами GSTM1+/GSTT1+ та GSTM1+/GSTT1 0/0 показало повну ендоскопічну ремісію у

Таблиця 1

Поширеність симптомів гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет типу 2, залежно від гаплотипів генів GSTM1 та GSTT1 у динаміці лікування

Симптоми	Групи обстежених							
	I група, n=21				II група, n=12			
	1 підгрупа, n=10		2 підгрупа, n=11		3 підгрупа, n=6		4 підгрупа, n=6	
	до лік., n (%)	після лік., n (%)	до лік., n (%)	після лік., n (%)	до лік., n (%)	після лік., n (%)	до лік., n (%)	після лік., n (%)
Печія	9 (90%)	2 (20%)*	10 (90,9%)	1 (9,1%)*	5 (83,3%)	2 (33,3%)	5 (83,3%)	1 (16,7%)
Кисле зригування	5 (50%)	2 (20%)	5 (45,5%)	1 (9,1%)	3 (50%)	2 (33,3%)	3 (50%)	1 (16,7%)
Відрижка повітрям	7 (70%)	3 (30%)	8 (72,7%)	2 (18,2%)*	4 (66,7%)	3 (50%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)
Відчуття кислоти у роті	6 (60%)	3 (30%)	5 (54,5%)	2 (18,2%)	4 (66,7%)	2 (33,3%)	3 (50%)	2 (33,3%)
Осиплість голосу	3 (30%)	1 (10%)	2 (18,2%)	0	1 (16,7%)	1 (16,7%)	1 (16,7%)	0

Примітка. * – різниця вірогідна між показниками до та після курсу лікування ($p < 0,05$)

80% хворих (8 осіб), які застосовували базисну терапію і пепсан, та у 100% пацієнтів (11 осіб), які використовували стандартне лікування з додаванням пепсану та кверцетину. Слід зазначити, що у обстежених з гаплотипами GSTT1+/GSTM1 0/0 та GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, які приймали лише базисну терапію і пепсан, епітелізація слизової оболонки стравоходу наступила лише у 50% хворих (3 осіб), а у пацієнтів, які використовували стандартне лікування з додаванням пепсану та кверцетину у 83,3% (5 осіб). У хворих, в яких зберігалися зміни СОС, лікування було продовжено ще протягом чотирьох тижнів у тій же дозі, після чого при контрольній ендоскопії зафіксоване повне загоєння СОС.

Результати впливу лікування на динаміку морфологічних змін ГЕРХ вказують на те, що у всіх підгрупах виявлена позитивна динаміка (табл. 2), а саме: відзначено вірогідне зниження питомого об'єму кровеносного русла строми, питомого об'єму міжклітинного матриксу строми та коефіцієнта R/B в епітеліоцитах багатоядерного плоского епітелію ($p < 0,05$), порівняно з даними до лікування та з вірогідною різницею між групами ($p < 0,05$). Однак у хворих з гаплотипами GSTT1 + / GSTM1 0/0 та GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, які додатково приймали пепсан, дані показники були

вірогідно вищими у порівнянні з хворими 1-ої, 2-ої та 4-ої підгруп ($p < 0,05$). Оптична густина забарвлення PAS-позитивних речовин у сполучно-тканинних волокнах вірогідно зростала у всіх підгрупах ($p < 0,05$), порівняно з даними до лікування та з вірогідною різницею між групами ($p < 0,05$), тим самим збільшуючи слизовий бар'єр.

Аналіз впливу лікування на вміст продуктів ОМБ та ПОЛ (табл. 3) вказує на вірогідне зменшення рівня АКДНФГ НХ, а також МА в еритроцитах та плазмі крові у всіх групах обстежених відносно даних до лікування ($p < 0,05$). Однак у хворих 1-ої та 2-ої підгруп вміст АКДНФГ НХ був вірогідно нижчим ніж у пацієнтів 3-ої та 4-ої підгруп ($p < 0,05$). Рівень МА в еритроцитах та плазмі крові після лікування у обстежених 3-ої підгрупи був вірогідно вищим у порівнянні з їх рівнем у хворих 1-ої підгрупи на 16% та 26,6%, у осіб 2-ої підгрупи - на 21% та 33,1%, у пацієнтів 4-ої підгруп - на 13,4% та 23,6% відповідно ($p < 0,05$).

Вивчення стану системи глутатіону у хворих через місяць від початку лікування показало, що вміст ГВ в еритроцитах змінювався вірогідно відносно даних до лікування ($p < 0,05$) у всіх підгрупах (табл. 3).

У хворих, які отримували додатково пепсан і

Таблиця 2

Морфологічні зміни слизової оболонки стравоходу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із супровідним цукровим діабетом типу 2, залежно від гаплотипів генів GSTM1 та GSTT1, у динаміці лікування, (M ± m)

Показники	Групи обстежених							
	I група, n=21				II група, n=12			
	1 підгрупа, n=10		2 підгрупа, n=11		3 підгрупа, n=6		4 підгрупа, n=6	
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.
Питомий об'єм кровоносного руслу строми (%)	40±1,1	30±0,8 **	42±1,2	23±1,0 **/**	41±1,1	37±0,8 **/**/ ****	42±1,0	28±0,9 ****/#
Питомий об'єм міжклітинного матриксу строми (%)	62±1,8	48±0,9 **	62±1,8	38±1,1 **/**	62±1,6	56±0,8 **/**/ ****	62±2,0	43±0,8 **/**/ ****/#
Оптична густина забарвлення PAS-позитивних речовин у сполучно-тканинних волокнах (ум.од.опт.густ.)	0,121±0,0021	0,134±0,0013 **	0,120±0,0022	0,141±0,0020 **/**	0,120±0,0024	0,127±0,0017 **/**/ ****	0,120±0,0018	0,138±0,0016 **/#
Коефіцієнт R/B в епітеліютах багатоплощового плоского епітелію	1,8±0,08	1,3±0,07 **	1,8±0,08	1,1±0,07 **	1,8±0,08	1,6±0,07 **/**/ ****	1,9±0,08	1,2±0,04 **/#

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);

*** – різниця вірогідна у порівнянні з показниками у підгрупі 1 після лікування (p<0,05);

**** – різниця вірогідна у порівнянні з показниками у підгрупі 2 після лікування (p<0,05);

– різниця вірогідна у порівнянні з показниками у підгрупі 3 після лікування (p<0,05)

кверцетин, та у обстежених з гаплотипами GSTM1 + / GSTT1 + та GSTM1 + / GSTT1 0/0, які додатково приймали пепсан, рівень ГП та ГТ нормалізувалися, вірогідно відрізняючись від показників до лікування (p<0,05). У пацієнтів 3-ої підгрупи вміст ГП та ГТ також знижувався, однак невірогідно, а лише була тенденція до зменшення на 3,5% (p>0,05) та 8,1% (p>0,05) відносно даних до лікування, при цьому зазначені показники були вірогідно нижчими ніж у підгрупах хворих з гаплотипами GSTM1 + / GSTT1 + та GSTM1 + / GSTT1 0/0.

Вміст ЦП (табл. 3) вірогідно зменшувався порівняно з показниками до лікування (p<0,05) таким чином: у 1-й підгрупі - в 1,8 раза, у 2-й підгрупі - в 2,1 раза, у 3-й підгрупі - в 1,4 раза та у 4-й підгрупі - в 1,9 раза із наявністю вірогідної

різниці між 1-ою і 3-ою, 2-ою і 3-ою та 4-ою і 3-ою підгрупами (p<0,05).

Як видно з табл. 3, в осіб з гаплотипами GSTT1 + / GSTM1 0/0 та GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0 вміст продуктів ПОЛ до лікування був найвищий, а активності ГП та ГТ - найнижчими, що свідчить про зниження здатності організму щодо забезпечення резистентності клітин до ПОЛ, впливу вільних радикалів у випадку делеції функціональної зони гена GSTM1. Аналіз впливу лікування на оксидантно-протиоксидантну систему у даної групи хворих свідчить про те, що під впливом базисної терапії і пепсану відбувається недостатня корекція даних змін.

При дослідженні впливу лікування на протеолітичну і фібринолітичну активність плазми крові та вміст інгібіторів протеолізу (табл. 4) було встановлено вірогідне зниження рівня ЛАА, СФА та

Таблиця 3

Показники інтенсивності окисної модифікації білків, оксидантно-протиоксидантної системи у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із супровідним цукровим діабетом типу 2, залежно від гаплотипів генів GSTM1 та GSTT1, у динаміці лікування, (M ± m)

Показники	Групи обстежених								
	I група, n=21				II група, n=12				ПЗО
	1 підгрупа, n=10		2 підгрупа, n=11		3 підгрупа, n=6		4 підгрупа, n=6		
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	
АКДНФГ НХ, ммоль/г білка	0,90±0,03*	0,53±0,02**	0,89±0,03*	0,47±0,02**	0,91±0,05*	0,74±0,02 */**/ ***/***/ *	0,90±0,03*	0,56±0,01 */**/ ***/#	0,42±0,04
МА ер, мкмоль/л	11,16±0,24*	9,64±0,22**	11,05±0,23*	9,24±0,20**	12,05±0,34*	11,18±0,25 */***/ ****	12,00±0,23*	9,86±0,22 **/#	8,98±0,26
МА пл, мкмоль/л	4,41±0,20*	3,27±0,12**	4,29±0,18*	3,11±0,15**	4,97±0,24*	4,14±0,15 */ ***/***/ ****	4,84±0,26*	3,35±0,16 **/#	2,81±0,15
ГВ, ммоль/л	0,61±0,02*	0,91±0,03**	0,62±0,03*	0,94±0,04**	0,60±0,02*	0,78±0,02 */**/ ***/ ****	0,61±0,02*	0,90±0,03 **/#	0,96±0,05
ГП, нмоль ГВ/хв. × Іг Нб	235,73±6,75*	189,01±7,18**	234,66±5,79*	181,32±8,33**	219,02±5,90*	211,28±5,95 */****	220,97±5,82*	190,40±8,52**	181,95±7,21
ГТ, нмоль ГВ/хв. × Іг Нб	175,49±8,22*	130,15±4,52**	177,48±5,43*	124,44±7,52**	160,37±5,98*	147,32±3,85 */***/ ****	161,77±6,50*	129,70±6,34**	123,19±5,28
ЦП, мг/л	247,74±13,82*	138,87±8,36 */**	249,72±12,67*	119,73±6,51 */**	255,54±13,76*	180,84±9,47 */***/ ***/***/ ****	250,38±15,00*	129,02±9,26 ***/#	90,21±6,92

* – різниця вірогідна щодо показників у ПЗО (p<0,05);

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);

*** – різниця вірогідна у порівнянні з показниками у підгрупі 1 після лікування (p<0,05);

**** – різниця вірогідна у порівнянні з показниками у підгрупі 2 після лікування (p<0,05);

– різниця вірогідна у порівнянні з показниками у підгрупі 3 після лікування (p<0,05)

зростання вмісту α2-МГ у всіх підгрупах відносно даних до лікування (p<0,05), крім підгрупи хворих з гаплотипами GSTT1 + / GSTM1 0/0 та GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, яка додатково приймала пепсан. У 3-ій підгрупі пацієнтів рівень ЛАА був вірогідно вищим (на 21,5% - відносно даних 1-ої підгрупи, на 30,6% - відносно показників 2-ої підгрупи та на 23,4% - відносно даних 4-ої підгрупи),

а вміст α2-МГ був вірогідно нижчим на 15,3%, на 23,1% та на 16,7% відповідно (p<0,05). Результати застосування пепсану на тлі базисної терапії показали, що СФА також знижувалася, проте дані зміни були менш суттєвими порівняно з підгрупами, яким призначали комбіноване лікування пепсаном і кверцетином, та лише мали тенденцію до зниження (p>0,05) із наявністю вірогідної між-

Таблиця 4

Показники протеїназо-інгібіторної системи крові та інтенсивності фібринолізу у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із супровідним цукровим діабетом типу 2, залежно від гаплотипів генів GSTM1 та GSTT1, у динаміці лікування, (M±m)

Показники	Групи обстежених								
	I група, n=21				II група, n=12				ПЗО
	1 підгрупа, n=10		2 підгрупа, n=11		3 підгрупа, n=6		4 підгрупа, n=6		
	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	до лік.	після лік.	5 підгрупа, n=20
Лізис азоальбуміну, E ₄₄₀ /мл/год	2,00 ± 0,12 *	1,30 ± 0,07 **	2,01 ± 0,16 *	1,21 ± 0,09 **	1,97 ± 0,19 *	1,58 ± 0,06 ***/****	1,99 ± 0,19 *	1,28 ± 0,08 **/#	1,19 ± 0,16
α ₂ -МГ мкмоль/л	0,48 ± 0,03	0,59 ± 0,02 **	0,48 ± 0,04	0,65 ± 0,03 **	0,47 ± 0,04	0,50 ± 0,02 ***/****	0,47 ± 0,03 *	0,60 ± 0,03 **/#	0,59 ± 0,03
СФА E ₄₄₀ /мл/год	1,61 ± 0,08	1,34 ± 0,05 **	1,60 ± 0,09	1,25 ± 0,07 **	1,60 ± 0,07 *	1,55 ± 0,05 ***/****	1,62 ± 0,06 *	1,30 ± 0,07 **/#	1,30 ± 0,08

* – різниця вірогідна щодо показників у ПЗО (p<0,05);

** – різниця вірогідна у порівнянні з показником до лікування (p<0,05);

*** – різниця вірогідна у порівнянні з показниками у підгрупі 1 після лікування (p<0,05);

**** – різниця вірогідна у порівнянні з показниками у підгрупі 2 після лікування (p<0,05);

– різниця вірогідна у порівнянні з показниками у підгрупі 3 після лікування (p<0,05)

групової різниці (p<0,05).

Висновки

1. У хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу, поєднану з цукровим діабетом типу 2, з гаплотипами GSTT1+/GSTM1 0/0 та GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0 встановлене найсуттєвіше підвищення інтенсивності окиснювальної модифікації білків, процесів пероксидного окиснення ліпідів, дисбаланс у системі антирадикального захисту, підвищення фібринолітичної активності плазми крові та дисбаланс протеїназо-інгібіторної системи.

2. Застосування пепсану на тлі базисної терапії у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом типу 2, з гаплотипами GSTT1+/GSTM1 0/0 та GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, призводить до недостатньої корекції патогенетичних механізмів розвитку даного коморбідного стану.

3. Терапія з додаванням пепсану та кверцетину до базисного лікування у хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу на тлі цукрового діабету типу 2, була найбільш ефективною, особ-

ливо у пацієнтів з гаплотипами GSTT1+/GSTM1 0/0 та GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0.

Перспективою подальших досліджень є вивчення впливу пепсану та кверцетину на інші ланки патогенезу гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби на тлі цукрового діабету типу 2, залежно від поліморфізму генів.

Література. 1. Аметов А.С. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // Проблемы эндокрин. - 2011. - № 6. - С. 52-56. 2. Баранов В.С. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины / В.С. Баранов - СПб.: Н-Л, 2009. - 528 с. 3. Гриб В.А. Окиснювальна модифікація білків при діабетичній дистальній симетричній полінейропатії / В.А. Гриб, А.М. Ерстенко // Архів клін. мед. - 2009. - № 1. - С. 40-42. 4. Применение препарата "Пепсан-Р" в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / И.Д. Лоранская, Л.Г. Ракитская, Л.Д. Мамедова [и др.] // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. - 2008. - №4. - С. 78-82. 5. Успенский Ю.П. Патогенетические основы дифференцированной тактики лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни / Ю.П. Успенский, Е.И. Ткаченко // Сучасна гастроентерол. - 2010. - № 1. - С. 92-101. 6. Combined effect of smoking and inherited polymorphisms in arylamine N-acetyl transferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 on bladder cancer in a Tunisian population. / K. Rouissi, S. Ouerhani, R. Marrakchi [et al.] // Cancer Genet. Cytogenet. - 2009. - Vol. 190 (2). - P. 101-107. 7. Genetic polymorphisms of glutathione S-transferase and disease activity of rheumatoid arthritis. / Grabar P. Bohanec, D. Logar, M. Tomsic [et al.] // Clin. Exp. Rheumatol.

- 2009. - Vol. 27 (2). - P. 229-236. 8. Genetic polymorphism of GSTM1 and GSTP1 in lung cancer in Egypt. / M. Maggie Ramzy, M. Mohei El-Din Solliman, A. Hany Abdel-Hafiz [et al.] // Intern. J. Of Collabor. Research on Intern. Med. & Public Health. - 2011. - Vol. 3 № 1. - P. 41-51. 9. Glutathione S-transferase T1- and M1-null genotypes and coronary artery disease risk in patients with Type 2 diabetes mellitus. / S. Manfredi, D. Calvi, M. del Fiandra [et al.] // Pharmacogenomics. - 2009. - Vol. 10 (1). - P. 29-34. 10. Pongtheerat T. Glutathione S-transferase polymorphisms in breast cancers of Thai patients. / T. Pongtheerat, M. Tretrisool, W. Purisa // Asian Pac. J. Cancer Prev. - 2009. - Vol. 10 (1). - P. 127-132. 11. Tipnis N.A. Distension during gastroesophageal reflux: effects of acid of inhibition and correlation with symptoms / N.A. Tipnis, P.L. Rhee, R.K. Mittal // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. - 2007. - Vol. 293, № 2. - P. 469-474. 12. Sharma B. Effect of omeprazole and domperidone on adult asthmatics with gastroesophageal reflux / B. Sharma, M. Sharma, M.K. Daga // World J. Gastroenterol. - 2007. - Vol. 13, № 211. - P. 1706-1710.

**ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ
БОЛЕЗНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ
ТИПА 2 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГАПЛОТИПОВ
ГЕНОВ ГЛУТАТИОН-S-ТРАНСФЕРАЗЫ КЛАССОВ
M1 И T1**

А.И. Федив, Ю.В. Коханюк, Л.П. Сидорчук

Резюме. В статье приведены данные об особенностях клинической картины, морфологических изменений слизистой оболочки пищевода, окислительной модификации белков, перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты, протеолитической и фибринолитической активностей крови, маркеров апоптоза у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и сахарным диабетом типа 2, в зависимости от гаплотипов генов глутатион S-трансферазы классов M1 и T1, в динамике лечения. Установлено, что одновременное применение пепсана и кверцетина на фоне базисной терапии оказывает наиболее выраженное терапевтическое воздействие при указанной сочетанной патологии, особенно при GSTT1 + / GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0 гаплотипов.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, сахарный диабет типа 2, гены глутатион S-трансферазы классов M1 и T1, пепсан, кверцетин.

**DIFFERENTIAL TREATMENT OF
GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN
PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2
DEPENDING ON GENE HAPLOTYPE GLUTATHIONE
S-TRANSFERASE M1 AND T1 CLASSES**

O.I. Fediv, Ju.V. Kohaniuk, L.P. Sydorчук

Background. It is known that an increase of the concentration of active forms of oxygen and their metabolites causes oxidative modification of proteins, leading to changes in the structural and functional properties of cells. At the same time an increase of lipid peroxidation intensity is observed. The influence of the damage action of active forms of oxygen in tissues depends on the capacity of organism to mobilize the antioxidant defense that decreases in the presence of "mutant" D allele genes GSTM1 and GSTT1. Disorder of antioxidant defense under the influence of toxic effects of free radical products leads to structural and metabolic abnormalities in cells with subsequent

necrosis.

The aim of the study. To evaluate effectiveness of pepsan and quercetin in the treatment of patients with GERD, combined with diabetes mellitus type 2, on the basis of study of pathogenic mechanisms of its development and genetic factors.

Material and methods. The study involved 33 patients with GERD combined with diabetes mellitus type 2 aged 41 to 67 who subsequently were divided into groups depending on the analyzed gene haplotypes and treatment. Alleles of polymorphic sites of analyzed genes were studied once, after inclusion of patients in the study by means of providing genomic DNA from peripheral blood leukocytes, a standard method to the instructions set allocation RNA / DNA (Russia), followed by amplification of polymorphic sites by PCR using programmable Amplificator "Amply- 4L" ("Biokom", Russia), with individual temperature program for selected gene primers. Data of oxidant-antioxidant homeostasis, protease-inhibitor and fibrinolytic system of blood, morphological changes of esophageal mucosa were studied by standard methods.

Results. The results of the impact of treatment on the dynamics of morphological changes GERD indicate that in all subgroups a positive dynamics were revealed, namely, possible decline of specific volume bloodstream stroma, specific volume and stromal extracellular matrix coefficient R/B in epitheliocytes squamous epithelium ($p < 0,05$) were observed compared to the data before treatment and significant difference between groups ($p < 0,05$). However, in patients with haplotype GSTT1+ / GSTM1 0/0 and GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, which additionally took pepsan these indices were significantly higher in comparison with patients of the 1st, 2th and 4th subgroups ($p < 0,05$).

Before treatment in patients with haplotype GSTT1 + / GSTM1 0/0 and GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0 content of lipid peroxidation products was the highest, and the level of glutathione level and glutathione-S-transferase - the lowest in plasma, indicating reduced ability of the body to provide resistance of cells to lipid peroxidation, free radicals in the case of deletion of the gene GSTM1 functional areas. Analysis of the impact of treatment on oxidant-antioxidant system in this group of patients indicates that under the influence of basic treatment and pepsan insufficient correction of the changes occurs.

Studying the influence of treatment on proteolytic and fibrinolytic activity of blood plasma and proteolysis inhibitors content a probable reduction in LAA, SFA and increased content ?2-MG in all subgroups with respect to the data treatment ($p < 0.05$), except for the 3rd subgroup of patients has been established.

Conclusions. Pepsan use against a background of basic therapy in patients with gastroesophageal reflux disease combined with diabetes mellitus type 2, haplotype GSTT1 + / GSTM1 0/0 and GSTT1 0/0 / GSTM1 0/0, results in inadequate correction of pathogenetic mechanisms of development of this comorbid state. Therapy with the pepsan and quercetin addition to basic treatment in patients with gastroesophageal reflux disease combined with diabetes mellitus type 2, regardless polymorphisms of genes found the highest level of efficiency.

Key words: gastroesophageal reflux disease, diabetes mellitus type 2, genes glutathione-S-transferase M1 and T1 classes, pepsan, quercetin.

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P. 141-147.

Надійшла до редакції 02.12.2014

Рецензент – проф. О.І. Волошин

© О.І. Федів, Ю.В. Коханюк, Л.П. Сидорчук, 2014

УДК 612.015.11- 02:612.826.33.015.22-06:616.127- 002.4]- 092.9

М.Р. Хара¹,**Л.І. Кучирка²**

¹Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка, ²ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського"

ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ У МІОКАРДІ ПРИ РОЗВИТКУ НЕКРОТИЧНОГО ПРОЦЕСУ НА ТЛІ МЕЛАТОНІНУ ТА РІЗНОЇ АКТИВНОСТІ ГОНАД

Ключові слова: міокард, некроз, мелатонін, ліпопероксидація, активність гонад.

Резюме. В експерименті на статевозрілих самцях і самицях щурів вивчали особливості впливу мелатоніну на процеси ліпопероксидації в міокарді при розвитку некрозу за зміненого гормонального фону. Некроз міокарда спричиняли введенням кардіотоксичної дози адреналіну (1 мг/кг). Мелатонін вводили за 1 год до початку основного експерименту. Зміну гормонального фону моделювали видаленням гонад та застосуванням замісної терапії статевими гормонами (самці - 2 мг/кг тестостерону щоденно упродовж 4 тижнів, самиці - 0,1 мг/кг гексестролу та 5 мг прогестерону). В основний експеримент тварин брали через 4 тижні після гонадектомії. У міокарді шлуночків щурів визначали вміст дієних кон'югатів (ДК), малонового діальдегіду (МДА), активність супероксиддисмутази (СОД), каталази, глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР), вміст SH-груп. Встановлено, що мелатонін забезпечує кардіопротекцію за умов пошкодження адреналіном шляхом зменшення ступеня активації процесів ліпопероксидації та покращання балансу системи про-/антиоксиданти. Дефіцит статевих гормонів, викликаний видаленням гонад, зменшує здатність мелатоніну гальмувати надмірну активацію перекисного окиснення ліпідів в міокарді при пошкодженні його адреналіном, більшою мірою - в самиць. Замісна терапія статевими гормонами відновлює кардіопротекторну ефективність мелатоніну в гонадектомованих самиць і посилює її - в гонадектомованих самців шляхом покращання функціонування системи антиоксидантного захисту.

Вступ

Домінування захворювань серцево-судинної системи в загальній статистиці ВООЗ свідчать про актуальність наукових досліджень, спрямованих на встановлення нових фактів стосовно патогенезу їх розвитку. Відомо, що частота ускладнень та їх тяжкість суттєво залежать від статі, віку та стану систем протидії патогенним факторам. Цікаво, що кількість чоловіків, які страждають від інфаркту міокарда чи стенокардії, суттєво більша, ніж кількість жінок аналогічного віку [6, 8, 9]. Але зі збільшенням віку пацієнтів, особливо з настанням менопаузи, картина захворюваності на ішемічну хворобу серця демонструє переважання в жінок відповідного віку, що підтверджує відомі факти важливої, а іноді й визначальної участі статевих гормонів у формуванні комплексу пристосувань серця до пошкодження. З огляду на це економічним виглядає й залежність ефективності кардіопротекторів від виду та рівня статевих

гормонів. Серед засобів кардіопротекції все більша увага надається мелатоніну, який з успіхом використовується в кардіології як антиоксиданта [2]. Разом із тим, немає достатньої кількості робіт, присвячених вивченню його ефективності стосовно розвитку некротичного процесу в серці, залежно від рівня статевих гормонів.

Мета дослідження

Встановити вплив мелатоніну на активність процесів ліпопероксидації в міокарді при розвитку некротичного процесу за різного рівня статевих гормонів.

Матеріали і методи

Досліди провели на 216 статевозрілих білих лабораторних щурах обох статей. Некротичний процес у міокарді моделювали введенням адреналіну (1 мг/кг, одномоментно внутрішньом'язово). Мелатонін (5 мг/кг) вводили за 1 год до основного експерименту. Для оцінки участі

статевих гормонів у досліджуваних процесах досліди провели також на гонадектомованих тваринах (ГЕ), яких брали в основний експеримент через 4 тижні після двобічного видалення гонад [4], та тих, що отримували замісну терапію статевими гормонами (ЗТСГ, самці - 2 мг/кг тестостерону щоденно упродовж 4 тижнів, самиці - 0,1 мг/кг гексестролу та 5 мг прогестерону) [3]. У міокарді шлуночків тварин через 1 та 24 год після введення адреналіну визначали вміст ДК, МДА, SH-груп, активність

СОД, каталази, ГР та ГП. Усі експерименти та евтаназію тварин здійснювали згідно положень "Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986) та принципів біоетики (Київ, 2001).

Обговорення результатів дослідження

Застосування мелатоніну не змінило характеру динаміки ДК та МДА в міокарді шлуночків (табл. 1).

Таблиця 1

Уміст продуктів ПОЛ у міокарді шлуночків при розвитку некротичного процесу на тлі мелатоніну ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Стать	Мел	Мел+А 1 год	Мел+А 24 год
Тварини зі збереженими гонадами				
ДК, ум.од.	Ж	0,08±0,01 ⁴	0,16±0,01 ^{1,4}	0,21±0,01 ^{1,4}
	Ч	0,12±0,03 ⁴	0,16±0,01 ⁴	0,21±0,01 ^{1,4}
МДА, мМ/кг	ж	0,80±0,02 ^{2,4}	1,16±0,03 ^{1,4}	2,04±0,11 ^{1,4}
	ч	1,12±0,13 ²	1,16±0,06 ⁴	2,28±0,08 ^{1,4}
Гонадектомовані тварини				
ДК, ум.од.	Ж	0,34±0,02 ³	0,47±0,01 ^{1,2,3}	0,55±0,02 ^{1,2,3}
	Ч	0,27±0,01 ^{3,4}	0,36±0,01 ^{1,2,3}	0,37±0,02 ^{1,2,3,4}
МДА, мМ/кг	Ж	2,03±0,02 ^{3,4}	1,82±0,04 ^{1,3,4}	2,10±0,04
	Ч	1,98±0,04 ^{3,4}	1,83±0,06 ^{3,4}	2,14±0,02 ^{1,4}
Тварини, що отримували ЗТСГ				
ДК, ум.од.	Ж	1,46±0,02 ^{2,3,4}	4,24±0,06 ^{1,2,3}	3,20±0,03 ^{1,2,3}
	Ч	1,55±0,02 ^{2,3,4}	5,32±0,08 ^{1,2,3,4}	4,03±0,21 ^{1,2,3,4}
МДА, мМ/кг	Ж	2,28±0,05 ³	3,85±0,10 ^{1,3,4}	6,10±0,25 ^{1,2,3,4}
	Ч	2,24±0,03 ³	3,65±0,06 ^{1,3,4}	5,19±0,42 ^{1,2,3,4}

Примітка: ¹ – достовірна відмінність відносно контролю, ² – достовірна відмінність між тваринами різної статі, ³ – достовірна відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами, ⁴ – відносно показника тварин без корекції мелатоніном.

Збільшення вмісту метаболітів було максимальним на 24-ту год експерименту, що відповідало сутності застосованої моделі [5]. Встановлені зміни відбувалися на тлі пригнічення активності СОД, ГР та ГП, зменшення вмісту SH-груп (табл. 2), що є закономірним, зважаючи на здатність адреналіну в застосованій дозі бути додатковим джерелом утворення вільнорадикальних сполук за рахунок утворення адренохромного та супероксиданіонрадикалу [1]. Кардіопротекторна ефективність мелатоніну проявилася меншим, ніж без корекції, вмістом ДК та МДА в міокарді тварин обох статей та вищою активністю СОД і каталази, що свідчило про кращий захист міокарда в умовах гіперадреналінемії.

Кращий захист міокарда за цими параметрами виявляли в самиць. Незважаючи на те, що за абсолютними значеннями вмісту ДК та МДА тварини не відрізнялися, активність СОД в самиць виявилася вищою. У самців була актив-

нішою каталаза, що могло відобразити вищий ступінь накопичення перекисів.

Розвиток некротичного процесу в міокарді шлуночків гонадектомованих тварин також викликав зростання вмісту обох продуктів ПОЛ. За таких умов вміст ДК в міокарді ГЕ самиць був в 2,6 раза більший, ніж в особин зі збереженими гонадами, а в самців - в 1,8 раза, що свідчило про суттєвіше зменшення ефективності мелатоніну в самиць. Активність СОД в самиць була вищою, ніж за збережених гонад, на 20 %, в самців - на 26 %, а каталази - меншою. В умовах гострого дефіциту статевих гормонів при розвитку некротичного процесу активність ГР та ГП була вищою, ніж у тварин зі збереженими гонадами, особливо в самиць, що свідчило про активнішу участь системи глутатіону в кардіопротекції. Більша збалансованість функціонування системи антиоксидантів в умовах дефіциту статевих гормонів була характерною для самців, відсоток

Таблиця 2

Активність АОС міокарда шлуночків при розвитку некротичного процесу на тлі мелатоніну ($M \pm m$, $n=6$)

Показник	Стать	Мел	Мел+A1 год	Мел+A24 год
Тварини зі збереженими гонадами				
СОД, ум.од.	ж	0,90±0,01 ⁴	0,76±0,02 ^{1,2,4}	0,59±0,02 ^{1,2,4}
	ч	0,80±0,08 ⁴	0,51±0,03 ^{1,2,4}	0,50±0,02 ^{1,2,4}
КАТ, мккат/кг	ж	0,805±0,026	2,912±0,407 ^{1,2,4}	4,010±0,080 ^{1,4}
	ч	1,174±0,127	1,258±0,092 ^{2,4}	4,336±0,188 ^{1,4}
ГР, мМ/хв?кг	ж	0,342±0,018	0,110±0,005 ^{1,2,4}	0,090±0,005 ^{1,4}
	ч	0,307±0,047	0,088±0,005 ^{1,2,4}	0,089±0,007 ¹
ГП, мМ/хв?кг	ж	0,377±0,019	0,226±0,027 ¹	0,129±0,004 ^{1,4}
	ч	0,410±0,005	0,263±0,008 ^{1,4}	0,122±0,003 ¹
SH-гр., мМ/кг	ж	0,377±0,019	0,226±0,027 ¹	0,129±0,004 ^{1,4}
	ч	0,410±0,005	0,263±0,008 ^{1,4}	0,122±0,003 ¹
Гонадектомовані тварини				
СОД, ум.од.	ж	0,91±0,01 ^{2,4}	0,82±0,01 ^{1,2,3,4}	0,71±0,01 ^{1,2,3,4}
	ч	0,86±0,01 ^{2,4}	0,72±0,01 ^{1,2,3,4}	0,63±0,01 ^{1,2,3,4}
КАТ, мккат/кг	ж	1,406±0,005 ^{2,3,4}	1,474±0,012 ^{1,2,3}	1,549±0,018 ^{1,2,3,4}
	ч	1,292±0,023 ²	1,356±0,015 ^{1,2}	1,370±0,015 ^{1,2,3,4}
ГР, мМ/хв?кг	ж	0,200±0,004 ³	0,177±0,008 ^{1,2,3,4}	0,161±0,004 ^{1,2,3,4}
	ч	0,198±0,003 ³	0,123±0,006 ^{1,2,3}	0,091±0,006 ^{1,2}
ГП, мМ/хв?кг	ж	0,717±0,161 ^{2,3}	0,476±0,010 ^{1,3,4}	0,392±0,018 ^{1,3}
	ч	0,540±0,019 ^{2,3}	0,477±0,009 ^{1,3}	0,384±0,033 ^{1,3}
SH-гр., мМ/кг	ж	0,717±0,161 ^{2,3}	0,476±0,010 ^{1,3,4}	0,392±0,018 ^{1,3}
	ч	0,540±0,019 ^{2,3}	0,477±0,009 ^{1,3}	0,384±0,033 ^{1,3}
Тварини, що отримували ЗТСГ				
СОД, ум.од.	ж	0,58±0,01 ^{3,4}	1,76±0,02 ^{1,3,4}	1,08±0,03 ^{1,3,4}
	ч	0,56±0,01 ^{3,4}	1,68±0,09 ^{1,3,4}	1,14±0,01 ^{1,3,4}
КАТ, мккат/кг	ж	0,427±0,003 ^{2,3,4}	0,196±0,006 ^{1,3,4}	0,235±0,002 ^{1,2,3}
	ч	0,447±0,002 ^{2,3,4}	0,214±0,006 ^{1,3,4}	0,245±0,003 ^{1,2,3,4}
ГР, мМ/хв?кг	ж	4,053±0,070 ^{2,3,4}	2,690±0,075 ^{1,3,4}	1,793±0,041 ^{1,3,4}
	ч	4,495±0,153 ^{2,3,4}	2,393±0,143 ^{1,3,4}	1,863±0,034 ^{1,3,4}
ГП, мМ/хв?кг	ж	0,489±0,002 ^{2,3,4}	0,384±0,002 ^{1,2,3,4}	0,349±0,010 ^{1,2,3,4}
	ч	0,534±0,005 ^{2,3,4}	0,426±0,004 ^{1,2,3,4}	0,316±0,004 ^{1,2,3,4}
SH-гр., мМ/кг	ж	0,489±0,002 ^{2,3,4}	0,384±0,002 ^{1,2,3,4}	0,349±0,010 ^{1,2,3,4}
	ч	0,534±0,005 ^{2,3,4}	0,426±0,004 ^{1,2,3,4}	0,316±0,004 ^{1,2,3,4}

Примітка: ¹ – достовірна відмінність відносно контролю, ² – достовірна відмінність між тваринами різної статі, ³ – достовірна відмінність відносно тварин зі збереженими гонадами, ⁴ – відносно показника тварин без корекції мелатоніном.

некротизованих кардіоміоцитів в міокарді яких практично не відрізнявся від такого у тварин зі збереженими гонадами, в той час як в самиць переважав порівнюване значення.

Застосування ЗТСГ не змінило характеру динаміки вмісту продуктів ПОЛ в міокарді шлуночків тварин обох статей. Варто зазначити, що абсолютні значення вмісту ДК та МДА переважали такі у тварин зі збереженими гонадами, що можна пояснити насичення організму тварин стероїдними сполуками, якими є статеві гормони, що в умовах ініціації адреналіном ліпопероксидації

стало додатковим джерелом утворення вільнорадикальних сполук. Підтвердженням цьому виявилися результати реакції АОС. За таких умов вищою, ніж за збережених гонад, була активність СОД, яка в першу чергу реагує на накопичення гідроперекисів ліпідів, зокрема в самиць в 1,8 раза, в самців - в 2,3 раза. Більшу чутливість до коригуючого впливу мелатоніну самців можна пояснити недостатньою на відміну від самиць потужністю системи природного антиоксидантного захисту, зважаючи на здатність естрогенів виконувати зазначену функцію [7].

Висновок

1. Мелатонін забезпечує кардіопротекцію міокарда в умовах пошкодження адреналіном шляхом зменшення ступеня активації процесів ліпопероксидації та покращання балансу системи про-/антиоксиданти.

2. Дефіцит статевих гормонів, викликаний видаленням гонад, зменшує здатність мелатоніну гальмувати надмірну активацію ПОЛ в міокарді при пошкодженні його адреналіном, що більшою мірою проявляється в самиць. 3. Застосування замісної терапії статевими гормонами відновлює кардіопротекторну ефективність мелатоніну в гонадектомованих самиць і посилює - в гонадектомованих самців шляхом покращання функціонування системи антиоксидантного захисту.

Перспектива подальших досліджень

Полягає у встановленні здатності мелатоніну впливати на антистресорні механізми функціонального характеру, зокрема холінергічні.

Література. 1. Адреналінова міокардіодистрофія і реактивність організму / О.О. Маркова, І.Л. Попович, А.В. Церковник, Л.Г. Бариліак. - Київ: Комп'ютерпрес, 1997. - 126 с. 2. Арушанян Э.Б. Гормон эпифиза мелатонин и его лечебные возможности / Э.Б. Арушанян // Рус. мед. ж. - 2005. - Т. 13, № 26. - С. 1755-1761. 3. Хара М. Р. Вплив гормонозамісної терапії на активність перекисного окиснення ліпідів міокарда гонадектомованих самок шурів / М. Р. Хара, В. С. Пелих // Здобутки клініч. і експерим. мед. - 2009. - № 1. - С. 99-102. 4. Хара М. Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця шурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М. Р. Хара // Вісн. наукових досліджень. - 2004. - № 1. - С. 91-93. 5. Хара М.Р. Динаміка показників гліколізу, ПОЛ та АОС у самиць і самок шурів з адреналіновою міокардіодистрофією // Медична хімія. - 2002. - Т. 4, № 4. - С. 73-75. 6. Influence of basic heart rate and sex on heart rate turbulence in healthy subjects / J.O. Schwab, G. Eichner, G. Veit et al. // Pacing Clin. Electrophysiol. - 2004. - V. 7, N 12. - P. 1625-1631. 7. Mitochondrial p38 β and Manganese Superoxide Dismutase Interaction Mediated by Estrogen in Cardiomyocytes [Електронний ресурс] / Han Liu, Mounica Yanamandala, Tiffany C. Lee, Jin Kyung Kim // PLoS One. - 2014. - V. 9 (1). - Режим доступу: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3899003/> 8. Phillips G.B., Jing T., Heysmsfield S.B. Relationships in men of sex hormones, insulin, adiposity, and risk factors for myocardial infarction // Metabolism. - 2003. - V. 52, N 6. - P. 784-790. 9. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes / A. Rosengren, L. Wallentin, A.K. Gitt [et al.] // Eur. Heart J. - 2004. - V. 25, N 8. - P. 663-670.

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В МИОКАРДЕ ПРИ РАЗВИТИИ НЕКРОТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА НА ФОНЕ МЕЛАТОНИНА И РАЗЛИЧНОЙ АКТИВНОСТИ ГОНАД

М.Р. Хара, Л.И. Кучырка

Резюме. В эксперименте на половозрелых самцах и самках крыс изучали особенности влияния мелатонина на процессы липопероксидации в миокарде при развитии некротического процесса в условиях измененного гормонального фона. Некроз миокарда воспроизводили введением кардиотоксической дозы адреналина (1 мг/кг). Мелатонин вводили за 1 час до начала основного эксперимента. Изменение гормонального фона моделировали

удалением гонад и использованием заместительной терапии половыми гормонами (самцы - 2 мг/кг тестостерона ежедневно на протяжении 4 недель, самки - 0,1 мг/кг гексестрола и 5 мг прогестерона). В основном эксперименте животных использовали через 4 недели после гонадэктомии. В миокарде желудочков крыс определяли содержание диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА), активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГП), глутатионредуктазы (ГР), содержание SH-групп. Показано, что мелатонин способствует кардиопротекции при его повреждении адреналином путем уменьшения степени активации процессов липопероксидации и улучшения баланса системы про-/антиоксиданты. Дефицит половых гормонов, вызванный удалением гонад, уменьшает способность мелатонина тормозить чрезмерную активацию перекисного окисления липидов в миокарде при его повреждении адреналином, более существенно - у самок. Использование заместительной терапии половыми гормонами восстанавливает кардиопротекторную эффективность мелатонина у гонадэктомированных самок и усиливает - у гонадэктомированных самцов путем улучшения функционирования системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: миокард, некроз, мелатонин, липопероксидация, активность гонад.

LIPID PEROXIDATION IN MYOCARDIUM AT NECROSIS DEVELOPMENT AGAINST A BACKGROUND OF MELATONIN AND DIFFERENT GONADS ACTIVITY

M. R. Kharal, L.I. Kuchyrka

Abstract. Peculiarities of melatonin influence on lipid peroxidation in the myocardium at necrosis development under conditions of the changed hormonal levels were studied in the experiment on matured male and female rats. Myocardial necrosis was caused by the introduction of cardiotoxic dose of epinephrine (1 mg/kg). Melatonin was administered 1 hr before the main experiment. Removal of the gonads and the use of sex hormones replacement therapy was provided by the changes in hormone levels (males 2 mg/kg of testosterone daily over 4 weeks, females 0.1 mg/kg hekssestrole and 5 mg progesterone). Animals were taken into the main experiment 4 weeks after gonadectomy. The content of dienes conjugates (DC), malonic dialdehyde (MDA), activity of superoxide dismutase (SOD), catalase, glutathione peroxidase (GP), glutathione reductase (GR), the concentration of SH-groups were determined in the myocardium ventricle of rats were tested. It has been proved that melatonin provides cardioprotection of myocardium in case of destruction by adrenaline by means of reducing the degree of activation of lipid peroxidation and improving balance system pro-/antioxidants. Sex hormone deficiency caused by the removal of the gonads, reduces the ability of melatonin to inhibit excessive activation of lipid peroxidation in myocardium damaged by adrenaline, which is more evident in females. The use of sex hormones replacement therapy restores the cardioprotective efficacy of melatonin in castrated males and increases its effect in castrated males by improving the functioning of antioxidant protection system.

Key words: myocardium, necrosis, melatonin, lipid peroxidation, activity of the gonads.

I Gnatuk V. Ternopil national pedagogic University, 2 Gorbachevsky I. Y. Ternopil State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol. 13, №4 (50). - P. 148-151.

Надійшла до редакції 11.11.2014

Рецензент - проф. С.С. Ткачук

© М.Р. Хара, Л.И. Кучырка, 2014

УДК 618.11/.14-055.25-073.43+618.14-005.1-055.25-085:582.998.16

А.Г. ХоданБуковинський державний медичний
університет, м. Чернівці**УЛЬТРАЗВУКОВА ХАРАКТЕРИСТИКА
ВНУТРІШНІХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ТА
ОСОБЛИВОСТІ ЇХ ГЕМОДИНАМІКИ НА
МОМЕНТ ГЕМОСТАЗУ В ДІВЧАТОК ІЗ
ПУБЕРТАТНИМИ МАТКОВИМИ
КРОВОТЕЧАМИ****Ключові слова:** пубертатні
маткові кровотечі, гемодинаміка
внутрішніх статевих органів,
настоянка арніки гірської,
мефенамінова кислота.**Резюме.** Вивчено вплив комплексного лікування з використанням
настоянки арніки гірської і мефенамінової кислоти на ультразвукові
показники внутрішніх статевих органів і їх гемодинаміку у
дівчаток з пубертатними матковими кровотечами. Впровад-
ження запропонованої нами комплексної схеми лікування дів-
чаток з ановуляторними пубертатними матковими кровотечами
прискорює регресію симптомів захворювання, знижує три-
валість та інтенсивність кровотечі, скорочує термін лікування.**Вступ**

Серед порушень функції репродуктивної системи в період статевого дозрівання однією з форм, що найбільш часто зустрічається, є маткові кровотечі пубертатного періоду (МКПП), яка нерідко призводить у наступному до стійких порушень менструальної та генеративної функції, гормонально-залежних захворювань [1, 3]. Питання лікування та реабілітації пацієнток з МКПП дуже актуальні, так як рецидиви маткових кровотеч значно погіршують прогноз у питаннях генеративної функції, що є соціальною та економічною проблемою [2,5].

Ехографічне дослідження є одним з інформативних методів у вивченні стану внутрішніх статевих органів у дівчаток, що страждають на МКПП. Ехографія дозволяє виявити не тільки структурні зміни в яєчниках, оцінити стан матки й ендометрію в різні періоди захворювання, але й дослідити стан гемодинаміки в судинах малого тазу[4].

З метою гемостазу у підлітковому віці використовують негормональні та гормональні препарати. Враховуючи можливість негативного впливу гормональних препаратів на незрілу гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникову систему у пубертатному періоді, гормональний гемостаз у цьому віці необхідно призначати дуже обережно і лише за строгими показами. Тому пошук, розробка та використання нових негормональних лікувальних засобів залишається актуальним на сьогоднішній день. Використання цих препаратів буде сприяти не тільки зупинці кровотечі, але й більш дбайливого відновленню менструальної функції у період статевого дозрівання [3, 6, 7].

Мета дослідження

Вивчити вплив настоянки арніки гірської та мефенамінової кислоти на ультразвукову будову внутрішніх статевих органів та їх гемодинаміку при пубертатних маткових кровотечах.

Матеріал і методи

Комплексне ультразвукове дослідження внутрішніх статевих органів та особливості їх гемодинаміки (В-режим, кольорове доплерівське картування, імпульсний доплер) проводили на сканері Medison SonoAceX8 (Південна Корея) за допомогою конвексного датчика 3D 4-8ET МГц у 90 дівчаток на момент гемостазу із пубертатними матковими кровотечами, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в гінекологічному відділенні клінічного пологового будинку №1 м.Чернівці. Контрольну групу склали 20 дівчаток із фізіологічним перебігом менструального циклу. Статистична обробка матеріалів проводилася за допомогою комп'ютерних програм "Excel-2010" та "STATISTICA 9.0" (Statsoft, Inc.), "Biostatistics v.4.03 for Windows".

Обговорення результатів дослідження

Для відображення ефективності запропонованого нами способу комплексного лікування ановуляторних маткових кровотеч досліджувана нами когорта пацієнток методом простої рандомізації була розподілена на наступні групи: перша - 45 дівчаток, які отримували звичайне стандартне лікування (утеротонічні препарати (окситоцин), препарати, які підвищують контрактильну здатність міометрію (кальцію глюконат, АТФ, кокарбоксілаза, мексамін), засоби, які стимулюють коагуляційний потенціал крові (діцинон, транексанова кислота), фізіотерапія

(ендоназальний електрофорез кальцію, магніто-терапія, рефлексотерапія), вітамінотерапія (аскорбінова кислота, рутин, вітамін Е, вітамін К, вітаміни групи В), друга - 45 дівчат із пубертатними матковими кровотечами, яким поряд із стандартним лікуванням отримували настоянку арніки гірської по 30 краплин за 15-20 хвилин до прийому їжі на молоці тричі на день впродовж 7 днів та мефенамінову кислоту (по 250 мг тричі на день після прийому їжі під контролем коагулограми).

Враховуючи особливості ультразвукової картини у дівчаток з пубертатними матковими кровотечами на момент поступлення в стаціонар, у порівнянні з практично здоровими дівчатками, нами була проведена оцінка розмірів внутрішніх статевих органів на момент гемостаза. У пацієнток основної групи після настання гемостаза розміри матки залишалися помірно збільшеними. Так, повздовжній розмір залишався більшим на 4,13% ($p < 0,01$). Передньо-задній та поперечний розміри вірогідно не відрізнялися ($p > 0,05$). Незважаючи на те, що товщина ендометрію залишалася більшою на 13,27%, порівнянно з контролем на 7 день менструального циклу ($p < 0,001$), ми спостерігали позитивну динаміку. Загальні лінійні розміри яєчників на момент гемостаза залишалися вірогідно більшими, ніж у практично здорових дівчаток ($p < 0,001$), що свідчить про неможливість швидкої регресії після проведеного гемостаза та необхідність проведення профілактичних курсів лікування. Аналізуючи вплив запропонованого нами способу лікування на гемодинаміку внутрішніх статевих органів встановлено: у дівчаток з пубертатними матковими кровотечами на фоні гемостаза спостерігалось вірогідне зниження індексу резистентності (ІР) та систоло-діастолічного відношення (СДВ) в міру зменшення калібру судин матки ($p < 0,05$). У дівчаток основної групи на фоні гемостаза ми відмічали вірогідне збільшення ІР у аркуатних артеріях на 9,21% ($p < 0,001$), радіальних - на 8,82% ($p < 0,01$) та базальних - на 26% ($p < 0,001$), порівнянно зі здоровими дівчатками на 7 день менструального циклу.

Показники СДВ у всіх обстежених судинах мали однакову закономірність. Підвищення ІР, ІІ та СДВ у судинах дівчаток основної групи відбувалося за рахунок зниження кінцевої діастолічної швидкості кровотоку у маткових, аркуатних, радіальних та базальних артеріях матки порівнянно з контрольною групою на 7 день МЦ ($p < 0,001$).

Отже, висока резистентність судин артеріального русла матки на момент гемостаза в

основній групі дівчаток сприяла гемостатичному ефекту на фоні комплексної терапії.

При оцінці кривих швидкостей кровотоку у судинах яєчників на фоні проведеної терапії нами була відзначена позитивна динаміка виявлених змін.

Висновки

Таким чином, вивчення клінічної ефективності запропонованої нами схеми комплексного лікування ановуляторних маткових кровотеч пубертатного віку дало змогу нам констатувати:

1. Висока резистентність судин артеріального русла матки на момент гемостаза в основній групі дівчаток сприяла гемостатичному ефекту на фоні комплексної терапії.

2. У дівчаток з ановуляторними матковими кровотечами пубертатного віку стан гемодинаміки внутрішніх статевих органів на фоні гемостаза відрізнявся від такого, який спостерігався в практично здорових дівчаток на 7 день менструального циклу, що й стало основою для призначення профілактичної терапії.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому планується проведення досліджень впливу настоянки арніки гірської та мефенамінової кислоти на профілактику рецидивів пубертатних маткових кровотеч.

Література. 1. Вдовиченко Ю. П. Оптимізація медико-соціальної допомоги зі збереження репродуктивного здоров'я дівчаток-підлітків / Вдовиченко Ю. П., Т. М. Тітенко // Педіатрія, Акушерство та гінекологія.-2006.-№3.-С. 96-97. 2. Вплив лікування дівчат із пубертатними матковими кровотечами на стан їх репродуктивного здоров'я, якість життя та шляхи вирішення медико-соціального значення цих технологій / В. Подольский, І. Вовк, В. Петербурзька [та ін.] // Здоров'я жінки.-2009.-№3.-С.149-151. 3. Дебольская А. И. Оптимизация алгоритма ведения девочек-подростков с рецидивирующими маточными кровотечениями : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 "акушерство и гинекология" - А. И. Дебольская.- Москва, 2009.- 23с. 4. Диннік В. О. Ехосонаграфічна характеристика органів малого таза у дівчат-підлітків із пубертатними матковими кровотечами / В. О. Диннік // УРЖ. Укр. Радіол. Ж.-2007.-Т. 15, №34.-С.421-425. 5. Яковлева Э. Б. Тактика ведения девочек с пубертатными маточными кровотечениями / Э. Б. Яковлева, М. Ю. Сергиенко // Медицина неотложных состояний.-2008.-№6.-С. 80-84. 6. Dungal G. Dysfunctional uterine bleeding and its management strategy /G. Dungal // The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics. -2005.- Vol. 4.- Numb. 1.- P. 39. 7. Espindola D. Management of abnormal uterine bleeding and the pathology of endometrial hyperplasia/ D. Espindola, K.A. Kennedy, E.G. Fischer // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. -2007 Dec.- Vol.34(4).-P.717-37.

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРЕННИХ ПОЛОВОХ ОРГАНОВ И ОСОБЕННОСТИ ИХ ГЕМОДИНАМИКИ НА МОМЕНТ ГЕМОСТАЗА У ДЕВОЧЕК С ПУБЕРТАТНЫМИ МАТОЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

А.Г.Ходан

Резюме. Изучено влияние комплексного лечения с использованием настойки арники горной и мефенаминовой кислоты на ультразвуковые показатели внутренних половых органов и их гемодинамику у девочек с пубертатными маточными кровотечениями. Внедрение предложенной нами комплексной схемы лечения девочек с ановуляторными пубертатными маточными кровотечениями ускорит регрессию симптомов заболевания, снижает длительность и интенсивность кровотечения, сокращает срок лечения.

Ключевые слова: пубертатные маточные кровотечения, гемодинамика внутренних половых органов, настойка арники горной, мефенаминовая кислота.

ULTRASONIC DESCRIPTION OF THE INTERNAL REPRODUCTIVE ORGANS AND PECULIARITIES OF THEIR HEMODYNAMICS AT THE MOMENT OF HEMOSTASIS IN GIRLS WITH THE PUBERTAL UTERINE BLEEDINGS

A.H. Khodan

Abstract. We studied the effect of multimodality treatment using Arnica montana tincture and mefenamic acid on ultrasonic indices of the internal reproductive organs and their hemodynamics in girls with pubertal uterine bleedings. The implementation of the scheme of multimodality treatment of girls with anovulatory uterine bleeding at the age of puberty suggested by us, accelerates regression of disease symptoms, reduces the duration and intensity of bleeding, reduces the duration of treatment.

Key words: pubertal uterine bleeding, hemodynamics of internal reproductive organs, Arnica montana tincture, mefenamic acid.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.152-154.

*Надійшла до редакції 01.11.2014
Рецензент – проф. О. В. Кравченко*

© А.Г. Ходан, 2014

УДК 616.441-008.64+616.12-008.1]-06:612.819.911-092.9

С.М. ЧарношДВНЗ "Тернопільський державний
медичний університет імені
І.Я. Горбачевського"**ІНТЕНСИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ
ХОЛІНУ ДЛЯ СИНТЕЗУ ПАРАСИМ-
ПАТИЧНОГО МЕДІАТОРА В
ГІПОТИРЕОЇДНОМУ СЕРЦІ****Ключові слова:** гіпотиреоз, серце,
блукаючий нерв.**Резюме.** Насичення організму холіном і метіоніном збільшує вміст ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця контрольних і гіпотиреоїдних щурів. У тварин з експериментальним гіпотиреозом стимуляція синтезу ацетилхоліну більш виражена, ніж у контрольних тварин. Стимуляція синтезу інтранейронального (медіаторного) ацетилхоліну передсердь проявляється сильніше, ніж стимуляція екстранейронального (тканинного) ацетилхоліну шлуночків.**Вступ**

Встановлено [2, 7, 8, 9], що формування серцевого ритму при гіпотиреозі відбувається в умовах домінування холінергічних впливів через блукаючий нерв. Підсилення вагусної імпульсації відбувається внаслідок підвищеного синтезу ацетилхоліну в інтрамуральних нейронах серця і надмірного викидання його в синаптичну щілину. Ацетилхолін синтезується за допомогою холінацетилтрансферази, активність якої зростає при гіпотиреозі [3]. Суть процесу зводиться до приєднання аміноетилового спирту холіну до активованого залишку оцтової кислоти. Є два пули холіну, який використовується для синтезу парасимпатичного медіатора - екстра- і інтранейрональний. Екстранейрональний пул - це той холін, який звільнюється при гідролізі ацетилхоліну в синаптичній щілині під впливом ацетилхолінестерази. Існує специфічна пермеазна система, яка забезпечує швидке захоплення і зворотне переміщення премедіатора в нервову терміналь. Інтранейрональний холін утворюється *de novo* з незамінної амінокислоти метіоніну. За умови високої активності холінацетилтрансферази холін виступає головним регуляторним фактором синтезу ацетилхоліну при гіпотиреозі.

Мета дослідження

З'ясувати інтенсивність включення готового і заново синтезованого холіну в синтез ацетилхоліну в серці гіпотиреоїдних щурів.

Матеріали та методи

Експерименти виконано на білих статевонезрілих щурах-самцях. Стан гіпотиреозу відтворювали шляхом згодовування мерказолілу (75 мг/кг маси тіла). Холіну хлорид вводили внутрішньоочеревинно в дозі 200 мг/кг маси тіла. Метіонін

згодовували протягом 7 діб в дозі 0,5 г/кг. Для оцінки інтенсивності включення премедіатора в синтез ацетилхоліну використовували два показники - вміст ацетилхоліну в міокарді і ступінь брадикардії на подразнення блукаючого нерва. Вміст ацетилхоліну визначали біологічним методом окремо в міокарді передсердь і шлуночків [5]. Периферичний кінець блукаючого нерва подразнювали імпульсами змінного струму протягом 60 с. Характеристики подразнюючого струму формували за допомогою електростимулятора ЭСЛ-2: частота - 50 Гц, напруга - 5 В, тривалість стимулу - 1 мс, затримка - 1 мс. Перерва між подразненнями становила 15 хв. Електрокардіограму записували на апараті ЭКІК-01. Тривалість інтервалів R-R вимірювали за допомогою стереоскопічного мікроскопа МБС-9 з окулярною сіткою.

Обговорення результатів дослідження

У контрольних тварин внутрішньоочеревинне введення холіну спричинювало помітно виражену брадикардію з максимумом інтенсивності через 15 хв після ін'єкції. Частота серцевих скорочень зменшилася, в середньому, з (540±6) уд./хв до (449±18) уд./хв, тобто на 16,9 % (P<0,001). У гіпотиреоїдних тварин спостерігалися аналогічні зміни частоти ритму. До 15-ї хвилини вона зменшилася на 30,9 % - з (496±12) за/хв до (343±28) за/хв (P<0,001). Отже, ступінь брадикардії в гіпотиреоїдних тварин виявився майже вдвоє вищим, ніж у контрольних. Така суттєва різниця свідчить про вищу готовність гіпотиреоїдного серця захоплювати холін і включати його в синтез медіатора.

7-добове насичення організму щурів метіоніном, тобто речовиною, яка є донатором метильних груп для синтезу ацетилхоліну і яка могла б справити стимулюючий вплив на цей

процес, все ж не змінювало частоти серцевих скорочень ні в нормі, ні при гіпотиреозі. Відсутність хронотропних реакцій серця на метіонін вказувала на вмикання компенсаторних механізмів на пре- і постсинаптичному рівнях, здатних нівелювати втручання додаткового метіоніну в синтез ацетилхоліну і стабілізувати частоту ритму в цих умовах.

Зміни вмісту ацетилхоліну в міокарді після навантаження тварин холіном і метіоніном наведено в таблиці.

У контрольних тварин після введення холіну

вміст ацетилхоліну в передсердях зріс в середньому в 4,8 раза, в шлуночках - в 4,1 раза. Переважання вмісту ацетилхоліну на одиницю маси передсердь, порівняно із шлуночками, стало ще більшим. Екзогенний холін у більшій мірі стимулював інтранейрональний синтез медіаторного ацетилхоліну передсердь, ніж екстранейрональний синтез тканинного ацетилхоліну шлуночків. Іншими словами, введення холіну сильніше позначалося на хронотропній функції провідної системи серця, ніж на обмінних процесах у робочому міокарді.

Таблиця 1

Вплив холіну і метіоніну на вміст ацетилхоліну в міокарді (M±m)

Серія	Вміст ацетилхоліну, мкмоль/кг		АХп/ АХш
	Передсердя	Шлуночки	
1. Контроль	9,20±1,98 (5)	3,87±0,31 (10)	2,4
2. Контроль+холін	44,49±8,75 (6)	15,93±2,56 (12)	2,8
P₁₋₂	<0,01	<0,001	
3. Контроль+метіонін	33,12±6,82 (5)	10,08± 1,32 (10)	3,3
P₁₋₃	<0,02	<0,001	
4. Гіпотиреоз	29,58±8,15 (5)	11,84±2,51 (10)	2,5
P₁₋₄	<0,05	<0,01	
5. Гіпотиреоз+холін	146,83±42,91 (5)	34,96±3,81 (10)	4,2
P₄₋₅	<0,05	<0,001	
6. Гіпотиреоз+метіонін	184,95±36,01 (5)	34,93±3,81 (10)	5,3
P₄₋₆	<0,01	<0,001	

Примітки: 1. АХп і АХш – ацетилхолін передсердь і шлуночків. 2. У дужках – кількість дослідів.

У гіпотиреодних щурів введення холіну також викликало зростання вмісту ацетилхоліну в передсердях (в 5 разів) і в шлуночках (у 3 рази), причому це відбувалося на фоні більш високого вихідного рівня ацетилхоліну, оскільки навантаження щурів мерказолілом само по собі давало приріст ацетилхоліну, рівномірний в обох відділах серця: в передсердях - в 3,2 раза, в шлуночках - в 3,1 раза. Про домінуюче включення холіну в синтез медіаторного ацетилхоліну передсердь свідчило збільшення коефіцієнту АХп/АХш з 2,5 до 4,2.

Введення метіоніну також викликало статистично достовірне зростання вмісту ацетилхоліну в передсердях і шлуночках серця. У передсердях контрольних тварин, яким вводили метіонін, вміст медіатора виявився, в середньому, в 3,6 раза вищим, ніж у тварин, яким не згодували метіонін. В міокарді шлуночків спостерігалася аналогічна закономірність: вміст ацетилхоліну в контрольних тварин, яких годували метіоніном, також виявився вищим, порівняно з тваринами, яких метіоніном не годували. Все ж ступінь нагромадження ацетилхоліну в міокарді шлуночків не досяг рівня передсердь. Кількість його зросла тільки в 2,6 раза. Ця перебудова має істотне

значення. Як уже було сказано вище, вміст ацетилхоліну і в нормі в передсердях вищий, ніж у шлуночках (в наших дослідях - в 2,4 раза), а при насиченні організму метіоніном ця різниця стала ще помітнішою. Метіонін стимулює синтез медіаторного ацетилхоліну в передсердях більшою мірою, ніж тканинного ацетилхоліну в шлуночках.

Збільшення вмісту ацетилхоліну в міокарді гіпотиреодних тварин після введення їм метіоніну виявилось ще більш значним, ніж у контролі. У передсердях рівень його зріс у 6,3 раза, у шлуночках - в 3,0 рази. Відношення АХп/АХш зросло з 2,5 до 5,3 (в контролі - з 2,4 до 3,3).

Дослідження холінергічних впливів на хронотропну функцію серця шляхом електростимуляції блукаючого нерва показало наступне.

При введенні холіну брадикардія протягом перших 10 с подразнення за інтенсивністю переважала аналогічний показник у контрольних тварин у 2,0 рази, при згодуванні метіоніну - в 1,4 раза. Це переважання пов'язане з надмірним синтезом медіатора під впливом холіну чи метіоніну і раптовим викидом його в синаптичну щілину у відповідь на електростимуляцію. Більший запас медіатора у нервових закінченнях

спричинював помітнішу гальмівну дію на пейс-мекерні клітини водія ритму.

У гіпотиреоїдних тварин, яких годували метіоніном, реакції на електростимуляцію також виявилися більш вираженими, ніж у нормі, що свідчить про великий запас ацетилхоліну у нервових закінченнях. Як і в дослідях з холіном, це найкраще було помітно на початку подразнення, коли ставався раптовий викид медіатора в синаптичну щілину.

В усіх випадках динаміка реакцій в процесі подразнення являла собою прогресуюче зменшення інтенсивності брадикардії з помірно вираженими і статистично недостовірними коливаннями. Зменшення брадикардії є проявом феномену вислизання - своєрідного компенсаторного механізму, що протидіє надмірному пригніченню хронотропної функції серця. В його основі лежить кілька механізмів: а) швидкий гідроліз ацетилхоліну високоактивною ацетилхолінестеразою в синаптичній щілині [3] і зменшення робочої концентрації медіатора; б) тимчасова десенситизація М-холінорецепторів постсинаптичної мембрани під впливом ацетилхоліну [1]; в) активація вхідного струму I_h , який протидіє гіперполяризації мембран пейс-мекерних клітин; перемикання функції водіїв ритму на менш чутливі до ацетилхоліну пейс-мекери другого порядку [4], а також активація місцевих адренергічних процесів [6].

Висновки

1. Насичення організму холіном і метіоніном збільшує вміст ацетилхоліну в міокарді передсердь і шлуночків контрольних і гіпотиреоїдних тварин.

2. У тварин з експериментальним гіпотиреозом стимуляція синтезу ацетилхоліну в міокарді більш виражена, порівняно з контролем.

3. Стимуляція синтезу інтранейронального (медіаторного) ацетилхоліну передсердь після введення премедіатора проявляється сильніше, ніж стимуляція екстранейронального (тканинного) ацетилхоліну шлуночків.

4. Динаміка негативно-хронотропних ефектів на подразнення блукаючого нерва у тварин з гіпотиреозом після введення їм холіну і метіоніну відзначається швидким настанням феномену вислизання, що запобігає надмірним вагусним впливам на гіпотиреоїдне серце.

Перспективи подальших досліджень

Можна вважати доцільним з'ясування інтенсивності включення холіну в процес синтезу

ацетилхоліну в умовах гальмування цього процесу за допомогою геміхолінію.

Література. 1. Гиниатуллин Р.А. Играет ли физиологическую роль десенситизация холинорецепторов в нервно-мышечном синапсе? / Р.А. Гиниатуллин, Л.Г. Магазаник // Росс. физиол. ж. им. И.С. Сеченова. - 1998. - Т. 84, № 1-2. - С. 3-7. 2. Потіха Н.Я. Співвідношення між холінергічною і адренергічною регуляцією серцевого ритму у статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н.Я. Потіха // Клін. та експер. патол. - 2004. - Т. 3, № 4. - С. 55-58. 3. Потіха Н.Я. Синтез і гідроліз ацетилхоліну в міокарді статевонезрілих щурів з експериментальним гіпотиреозом / Н.Я. Потіха // Экспер. і клін. мед. - 2004. - № 4. - С. 24-28. 4. Сутягин П.В. Влияние ацетилхолина на параметры функционирования синусно-предсердного узла сердца крыс in vitro / П.В. Сутягин, Е.Е. Калинина, А.С. Пылаев // Булл. Экспер. биол. и мед. - 2004. - Т. 138, № 8 - С. 218-220. 5. Файфура В.В. Біологічний метод визначення ацетилхоліну в міокарді щурів / В.В. Файфура, С.М. Сас, Н.Я. Потіха, С.В. Дзига // Мед. хім. - 2004. - Т. 6, № 4. - С. 118-121. 6. Файфура В.В. Адренергічний компонент в патогенезі брадикардії при гіпотиреозі / В.В. Файфура та ін. // Здобутки клін. і експер. мед. - 2009. - № 2. - С. 78-80. 7. Чарнош С.М. Зіставна оцінка вегетативного балансу при різних моделях експериментального гіпотиреозу / С.М. Чарнош. // Вісн. наук. досл. - 2007. - № 3. - С. 62-64. 8. Foley C.M. Thyroid status influences baroreflex function and autonomic contributions to arterial pressure and heart rate / C.M. Foley et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2001. - V. 280, № 5. - P. 2061-2068. 9. Inukai T. Power spectral analysis of variations in heart rate in patients with hyperthyroidism or hypothyroidism / T. Inukai et al. // Horm. Metab. Res. - 1998. - V. 30, № 8. - P. 531-535.

ВКЛЮЧЕНИЕ ХОЛИНА В СИНТЕЗ АЦЕТИЛХОЛИНА В ГИПОТИРЕОИДНОМ СЕРДЦЕ

С.М. Чарнош

Резюме. Насыщение организма холином и метионином увеличивает содержание ацетилхолина в предсердиях и желудочках сердца контрольных и гипотиреоидных крыс. У животных с экспериментальным гипотиреозом стимуляция синтеза ацетилхолина более выражена, чем у контрольных животных. Стимуляция синтеза интранейронального (медиаоторного) ацетилхолина предсердий проявляется сильнее, чем стимуляция экстранейронального (тканевого) ацетилхолина желудочков.

Ключевые слова: гипотиреоз, сердце, блуждающий нерв.

CHOLINE INVOLVEMENT INTO ACETYLCHOLINE SYNTHESIS IN THE HYPOTHYROID HEART

S.M. Charnosh

Abstract. Saturation of the body by choline and methionine increases levels of acetylcholine in the atriums and ventricles of control and hypothyroid rats.

Stimulation of acetylcholine synthesis in the animals with experimentally hypothyroidism is more expressed than in the control animals. Stimulation of the synthesis of interneuron (mediator) acetylcholine of the atria is stronger than stimulation extraneuron (tissue) acetylcholine of the ventricles.

Key words: hypothyroidism, heart, nerve vagus.

SHEI "Ternopil State Medical University by I.Ya Horbachevsky"

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.148-150.

Надійшла до редакції 15.11.2014

Рецензент – проф. І.А. Плеш

© С. М. Чарнош, 2014

УДК: 616.314.17-002.44-092-08: 355

І.Є. Швець,

Ю.Л. Бандрівський*

Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького,
Тернопільський державний медичний
університет імені І.Я. Горбачевського*

ДИНАМІКА МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН У ТКАНИНАХ ПАРОДОНТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН

Ключові слова: пародонтит,
шлунково-кишковий тракт,
фукоза, нейрамінова кислота,
резорбція.

Резюме. У роботі представлені результати біохімічних механізмів пошкодження тканин пародонта у щурів на тлі експериментально викликаних ушкоджень шлунково-кишкового тракту. Встановлено, що максимальні катаболічні зміни аналізуємих маркерів відзначались у тварин з модельованим пародонтитом на тлі експериментальних уражень шлунково-кишкового тракту у порівнянні з інтактними щурами. Встановлена залежність вторинних процесів мінералізації кісткової тканини пародонта за вмістом фукози, нейрамінової кислоти та ступенем резорбції альвеолярного паростка щелеп у експериментальних тварин.

Вступ

Широка розповсюдженість захворювань пародонта серед населення всієї земної кулі, різноманітність етіологічних факторів, відсутність універсальної концепції патогенезу, недосконалість первинної та вторинної профілактики зумовлює актуальність подальших досліджень у цих напрямках [1, 2, 3].

Особливого значення набуває вивчення питання клінічного перебігу, діагностики та лікування запально-деструктивних процесів у пародонті на тлі соматичних захворювань, зокрема шлунково-кишкового тракту. Запальні ураження езофагогастроуденальної ділянки є одним з найпоширеніших захворювань органів травлення, які не тільки знижують якість життя, а й впливають на професійну діяльність людей. Більшість наукових досліджень патогенезу та лікування уражень ІІІКТ присвячена з'ясуванню ролі агресивних чинників (підвищена кислотопродукція, асоціація з *H. pylori* та ін.) та пошуку ефективних схем лікування [4, 5, 7]. У той же час, тривалий перебіг захворювань травної системи призводить до порушення усіх видів обміну, зниження імунологічної реактивності, що сприяє розвитку запально-дистрофічних змін у тканинах пародонта [3,4]. Відсутність практичних рекомендацій щодо лікування та профілактики гінгівіту та генералізованого пародонтиту на фоні гастроуденальної патології, з урахуванням патогенетичних ланок в умовах санаторно-курортного лікування, зумовило проведення експериментального дослідження.

Мета дослідження

Вивчити динаміку метаболічних змін у тка-

нинах пародонта експериментальних тварин за вмістом фукози, нейрамінової кислоти у сироватці крові, ступень оголення коренів молярів та загальної протеолітичної активності.

Матеріали та методи

Для експериментальних досліджень використовувалися білих щура лінії Вістар з урахуванням однотипових умов отримання для усіх груп тварин, у залежності від мети дослідження, з експериментальним раціоном харчування, який обумовлював розвиток пародонтиту в тканинах пародонта. Експериментальний пародонтит у щурів моделювали шляхом переводу тварин на перекисну модель пародонтиту з додаванням до звичайного раціону харчування переокисненої соняшникової олії у дозі 1 мл на тварину [2].

Експериментальні запальні явища у шлунково-кишковому тракті відтворювали шляхом "імобілізаційного стресу". Тварин протягом 10 діб щоденно фіксували на спині впродовж 6 годин, на спеціальному станку, за допомогою фіксації кінцівок м'якими джгутами [3]. При проведенні експериментальних досліджень використовували 100 щурів 5-6 місячного віку масою 150-170 г. Перед введенням щурів у експеримент їх зважували, проводили ретельний зовнішній огляд та оцінювали поведінкові реакції кожної тварини. Формування груп проводилось з урахуванням однакового представлення у кожній групі різностатевих тварин та відхиленням від середньої ваги щурів не більше 10 %.

Дослідження проводили із дотриманням загальних правил і положень Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, які викорис-

товуються для дослідницьких та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), загальних етичних принципів експериментів на тваринах (Київ, 2001).

Групи тварин виводили з експерименту одночасно. Евтаназію здійснювали під ефірним наркозом, шляхом кровопускання з серця. Стан сполучнотканинних структур пародонта оцінювали за вмістом фукози і нейрамінової кислоти. Загальну колагенолітичну активність (ЗКА) тканин пародонта визначали методом Mandl et al., рівень фукози у кістковій тканині пародонта - методом Dishe, нейрамінової кислоти - методом Гесса [6]. Ступень оголення коренів молярів визначали за методикою Ніколаєвої Н.В. (1968) [5]. Отримані результати опрацьовані статистично.

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведених досліджень встановлено (рис. 1), що в інтактних щурів I групи загальна колагенолітична активність (ЗКА) у гомогенатах ясен становила $(12,14 \pm 0,63)$ мкмоль/г/хв. У тварин II групи, де моделювалася пародонтоподібні явища, ЗПА в гомогенатах ясен була на 25,04 % вище стосовно даних в інтактних

щурів I групи та становила $(15,18 \pm 0,62)$ мкмоль/г/хв, ($p < 0,01$). У щурів III групи, де моделювалися запальні явища ШКТ шляхом "іммобілізаційного стресу", відзначалося незначне підвищення ЗКА, яке було на 9,22 % вище, ніж у тварин I групи ($p > 0,05$), але на 14,48 % нижче ніж у щурів із модельованим пародонтитом та дорівнювало $(13,26 \pm 0,61)$ мкмоль/г/хв, ($p_i > 0,05$). У піддослідних щурів, де модель пародонтиту поєднували з експериментально викликаними запальними явищами ШКТ, вміст ЗКА в гомогенатах ясен підвищувався до $(18,45 \pm 0,62)$ мкмоль/г/хв та був на 51,98 % та на 21,54 % вище ніж у тварин I та II піддослідних груп відповідно ($p; p_i < 0,01$). Активність колагенолізу при експериментальній моделі пародонтиту та його поєднання з модельованими запальними явищами ШКТ у піддослідних тварин, відображає посилення катаболітичних процесів у сполучнотканинних структурах пародонта, які сприяють порушенню його опорної функції, що характеризуються зменшенням вмісту колагену в тканинах пародонта.

Важливим показником функціонального стану тканин пародонта і цілісності їхніх структурних

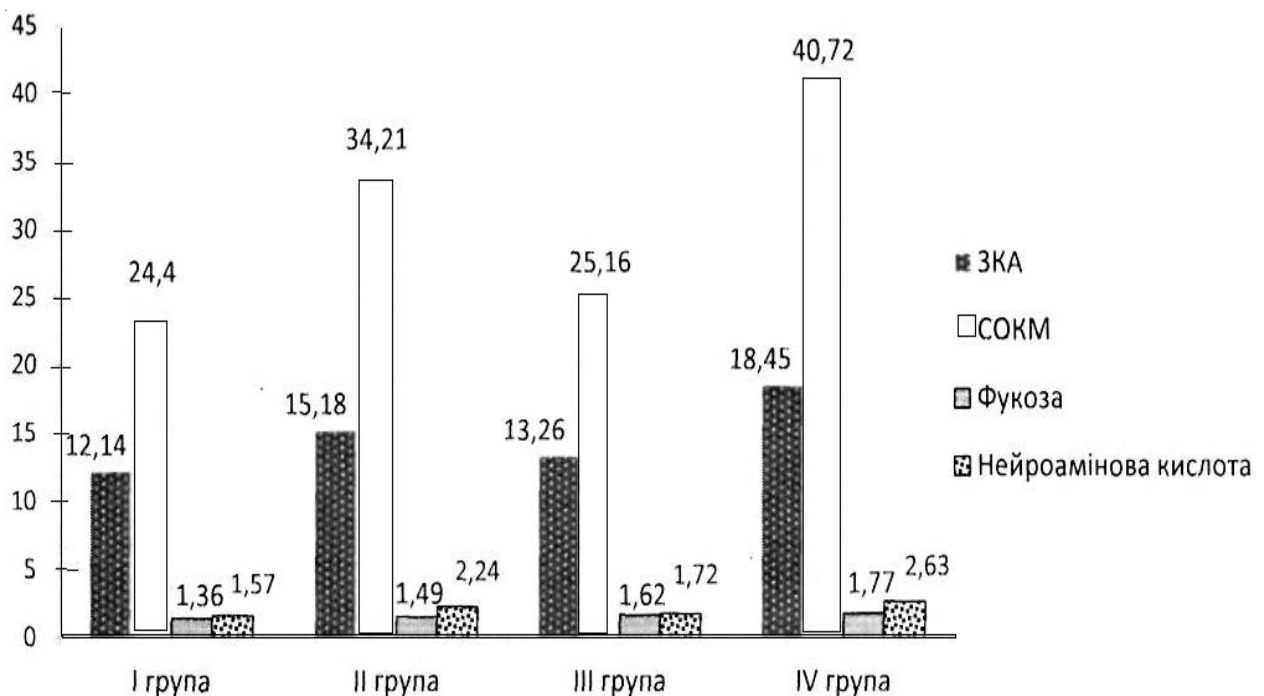


Рис. 1 - Зміни метаболічних показників тканин пародонта в експериментальних тварин

елементів є глікопротеїни, мономерами олігоцукридних ланцюгів в яких є фукоза і нейрамінова кислота.

В інтактних тварин I групи рівень фукози в кістковій тканині пародонта становив $(1,36 \pm 0,08)$ мкмоль/г, що було на 0,56 % нижче стосовно даних у II групі щурів із модельованими пародонтопатогенними явищами у пародонті, у яких вміст

фукози у кістковій компоненті пародонта складав $(1,49 \pm 0,07)$ мкмоль/г, ($p > 0,05$). У III експериментальній групі тварин, де моделювалися запальні явища у ШКТ, вміст фукози у кістковій тканині достовірно збільшувався на 19,11 % стосовно значень в інтактних щурів I групи ($p < 0,01$) та був на 8,72 % вище стосовно даних II групи при статистичній достовірності ($p_i > 0,05$). Найбільш

високі рівні фукози об'єктивізувалися в IV піддослідній групі щурів, де модельовані пародонто-подібні явища поєднувалися з експериментально викликаними запальними явищами ШКТ, та становили $(1,77 \pm 0,08)$ мкмоль/г, що було у 30,14 % та на 18,79 % вище, ніж у тварин I та II груп дослідження відповідно при статистичній достовірності (p ; $p_i < 0,01$).

Серед високомолекулярних полімерів, у кістковій тканині високу питому вагу мають сіалопротейни. У результаті досліджень встановлено, що рівень нейрамінової кислоти у кістковій компоненті пародонта інтактних тварин складав $(1,57 \pm 0,15)$ мг/г, що було на 42,68 % нижче стосовно аналогічних значень у тварин з модельованим пародонтом ($p < 0,01$). У III піддослідній групі вміст аналізованої кислоти у кістковій тканині пародонта становив $(1,72 \pm 0,17)$ мг/г, що у свою чергу, було на 9,55 % більше стосовно даних у інтактних тварин I групи ($p > 0,05$), але на 30,23 % нижче стосовно даних у II групі ($p_i < 0,01$). У IV піддослідній групі вміст нейрамінової кислоти в кістковій тканині пародонта характеризувався найвищими отриманими даними у експерименті та складав $(2,63 \pm 0,18)$ мг/г, що було на 67,52 % та на 17,41 % вище стосовно аналогічних значень у I та II групах щурів при статистичній достовірності ($p < 0,01$), ($p_i < 0,05$) відповідно. Результати проведених досліджень вмісту фукози та нейрамінової кислоти в кістковій компоненті пародонта вказують на процеси деградації макромолекул сполучнотканинних структур пародонта, що максимально проявлялося у тварин II та IV експериментальних груп.

Впродовж експерименту, в інтактних щурів I групи пародонтопатогенні явища були відсутні: ясна блідо-рожевого кольору, щільно охоплювали шийки зубів, без кровоточивості, ступінь оголення кореня молярів (СОКМ) складав $(24,40 \pm 3,61)$ %. У тварин II експериментальної групи, де моделювався пародонтит, об'єктивізували гіперемію маргінальної та альвеолярної ділянок ясен, кровоточивість ясен, рухомість окремих зубів; ступінь оголення коренів молярів становив $(34,21 \pm 3,62)$ %, що було у 1,4 раза більше стосовно аналогічного значення в групі інтактних щурів I групи ($p < 0,05$). У піддослідних тварин III групи з модельованими запальними явищами ШКТ, в переважній більшості тварин (70,0 %), ясна були блідо-рожевого кольору, без кровоточивості, щільно охоплювали шийки зубів, однак у 6 щурів (30,0 %) були діагностовані пародонто-подібні явища з гіперемією та кровоточивістю ясен. Ступінь оголення коренів молярів у даній групі становив $(25,16 \pm 3,61)$ % та статистично не

відрізнявся ($p > 0,05$) від даних у групі інтактних щурів і був у 1,3 раза менше стосовно даних у тварин II групи дослідження ($p_i < 0,05$).

У щурів IV експериментальної групи, з одночасним моделюванням пародонтиту та запальних явищ ШКТ, об'єктивізували гіперемію усіх відділів ясен з ціанотичним забарвленням маргінальної ділянки ясен та розпушенням сполученої тканини, рухомістю зубів, пародонтальні кишені яких містили серозно-гнійний ексудат. Ступінь оголення коренів молярів складав $(40,72 \pm 3,61)$ %, що було в 1,7 раза та у 1,2 раза більше стосовно I та II груп дослідження ($p < 0,01$; $p_i < 0,05$).

Висновок

У результаті проведених досліджень виявлені зв'язки катаболітичних процесів у тканинах пародонта при експериментальному створенні запальних явищ у ШКТ, які характеризувалися максимальними значеннями у тварин з модельованим пародонтитом на тлі шлунково-кишкових уражень.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки в наміченому науковому напрямку.

Література. 1. Годована О.І. Деякі аспекти етіології та патогенез запальних і дистрофічно-запальних захворювань пародонту / О.І. Годована // Новини стоматології. - 2010. - №3. С 69-73. 2. Генералізований пародонтит: монографія для студентів вищих навчальних медичних закладів, інтернів, лікарів-стоматологів, сімейних лікарів / Т.Д. Заболотний, А.В. Борисенко, А.В. Марков, І.В. Шилівський. - Львів: Галдент, 2011. - 240 с. 3. Дегтярова И.И. Клиническая гастроэнтерология: руководство для врачей / И.И. Дегтярова. М: МИА, 2004. - 616 с. 4. Дерейко Л.В. Взаемозв'язок між пародонтитом і загальним станом здоров'я / Л.В. Дерейко, В.В. Плешакова // Імплантологія. Пародонтологія. Остеологія. 2011. - №2. - С 76-83. 5. Заболотний Т.Д. Запальні захворювання пародонта: монографія для студентів вищих навчальних медичних закладів, інтернів, лікарів-стоматологів / Т.Д. Заболотний, А.В. Борисенко, Т.І. Пупін. - Львів: Галдент, 2013. - 205 с. 6. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической и лабораторной диагностике / В.С. Камышников. - Минск. - 2004. - 812 с. 7. Schein W. Helicobacter pylori and the mouth cavity - overview and perspectives / W. Schein, S. Meryn // Wien. Klin. Wochenschr. - 2004. - Vol. 17. - P. 547-549.

ДИНАМИКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНЯХ ПАРОДОНТА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ

И.Е. Швец, ЮЛ. Бандрицкий

Резюме. В работе представлены результаты биохимических механизмов повреждения тканей пародонта у крыс на фоне экспериментально вызванных повреждений желудочно-кишечного тракта. Установлено, что максимальные катаболические изменения анализируемых маркеров отмечались у животных с моделируемым пародонтитом на фоне экспериментальных поражений желудочно-кишечного тракта у сравнении с интактными крысами. Установлена зависимость вторичных процессов минерализации костной ткани пародонта по содержанию фукозы, нейраминаминовой кислоты и степени резорбции альвеоляр-

ного отростка челюстей у експериментальних тварин.

Ключевые слова: пародонтит, желудочно-кишечный тракт, фукоза, нейраминавая кислота, резорбция.

THE DYNAMICS OF METABOLIC CHANGES IN THE PERIODONTAL TISSUES OF EXPERIMENTAL ANIMALS

I.E. Shvets, Y.L. Bandrivsky

Abstract. The special value is acquired on the study of question of clinical course, diagnostics and treatment of the inflammatory and destructive processes in the parodontium against background of systemic diseases, including the digestive tract. The most scientific studies of the pathogenesis and treatment of defeats of the gastrointestinal tract are devoted to the elucidation of the role of aggressive factors (increased acid production, the association with *Helicobacter pylori*, etc.) and finding of the effective treatment schemes. At the same time, the long course of diseases of the digestive system results to the disruption of all types of exchange, decrease of the immune responsiveness, which promotes the development of inflammatory and degenerative changes in the periodontal tissues.

The **purpose** of our research was study of the dynamics of metabolic changes in the periodontal tissues of experimental animals for the content of fucose, neuraminic acid in serum and the degree of exposure of the roots of the molars and general proteolytic activity.

Materials and research methods. The experimental periodontitis in rats simulated in the way of transferring animals on the peroxidation model of periodontitis. The experimental inflammation in the gastrointestinal tract was depicted by "mobilizing stress." 100 rats of 5-6 months age, weighing 150-170 g were used to carry out experimental studies.

Euthanasia was carried out under ether anesthesia with bleeding from the heart. The state of periodontal connective tissue structures was evaluated by the content of fucose and neuraminic acid. General kolagenolytic activity of the periodontal tissues was determined using the method of Mandl et al.; the level of fucose in the periodontal tissue - using the method of Dishe, neuraminic acid - with the method of Hess. The degree of exposure of roots of the molars was determined using the method of N.V. Nikolaeva (1968). The obtained results were worked out statistically.

Results of the research and their discussion. The highest levels of fucose objectived in the experimental group of rats where modeled similarly periodontal phenomena were connected with experimentally induced inflammatory symptoms of the

gastrointestinal tract and were (1.77 ± 0.08) mlmol / g, that was in 30.14 % and 18.79 % higher than in the animals of I and II study groups respectively to the statistical significance ($p; p_i < 0.01$). Among the high molecular polymers sialoproteins have a high proportion of weight in bone tissue. The studies found that the level of neuraminic acid in the component of periodontal bone was (1.57 ± 0.15) mg / g in the intact animals, that was on 42.68 % decrease respectively to the similar values in animals with simulated periodontal ($p < 0.01$). The research results of content of fucose and neuraminic acid in periodontal osseous component indicate the processes of degradation of macromolecules of the periodontal connective tissue structures that are mostly evident in animals of II and IV of the experimental groups.

In the intact rats of I group periodontal-pathogenic phenomena were absent during the experiment: the gums were clear pale pink, densely covered neck of the teeth, without bleeding, the degree of exposure of the roots of molars (Sokme) was (24.40 ± 3.61) %, degree of exposure of roots of the molars was (34.21 ± 3.62) %, that was in 1.4 times higher in relation to the same value in the group of intact rats of I group ($p < 0.05$). In the III group of experimental animals with simulated gastrointestinal inflammatory phenomena the degree of exposure of the roots of molars in this group was (25.16 ± 3.61) % and not statistically different ($p > 0.05$) from those data in the group of intact rats and was in 1.3 times less relatively to the data in animals of II group of the study ($p, < 0.05$).

In rats of the fourth experimental group, while the modeling of periodontitis and inflammation of the digestive tract, the degree of exposure of the roots of molars was (40.72 ± 3.61) %, that was in 1.7 times and in 1.2 times more respectively to the I and II study groups ($p < 0.01; p_i < 0.05$).

Conclusions. Thus, as a result of the studies identified relations of the katabolitical processes in the periodontal tissues during experimental creation of inflammation diseases of the gastrointestinal tract, which were characterized by maximum values in animals with periodontitis simulated on the background of gastrointestinal defeats.

Key words: periodontal disease, gastrointestinal tract, fucose, neuraminic acid, resorption.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University*

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.158-161.

Надійшла до редакції 05.12.2014

Рецензент – проф. О.Б. Беліков

© I.C. Швець, Ю.Л. Бандрівський, 2014

УДК 616:003.93:616.36

Н.А. РикалоВінницький національний медичний
університет імені М.І. Пирогова**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕХАНІЗМИ
РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ТКАНИНИ
ПЕЧІНКИ ПРИ ГОСТРОМУ ТА
ХРОНІЧНОМУ УШКОДЖЕННЯХ****Ключові слова:** ураження печінки,
репаративна регенерація,
механізми.**Резюме.** В оглядовій статті обговорюються механізми репаративної регенерації тканини печінки при її пошкодженні різними етіологічними факторами. Регенерація тканини печінки відбувається за рахунок проліферації, поліплоїдизації і гіпертрофії гепатоцитів. Значна поліплоїдизація гепатоцитів призводить до гіпофункції органа. Недостатність репаративної регенерації може сприяти хронізації процесу і формування цирозу печінки.

Біологічний ріст - один із проявів індивідуального розвитку організмів, пов'язаний зі збільшенням маси і об'єму тіла. Ріст здійснюється внаслідок переважання асиміляційних процесів в організмі над дисиміляційними. У людини ріст пов'язаний з поділом клітин, збільшенням їх розмірів і маси міжклітинної речовини. Ріст відбувається за рахунок гіперплазії - збільшення числа клітин (у кістках та інших органах) та гіпертрофії - збільшення розмірів клітин (у м'язах і нервовій тканині).

Еволюція визначила два основні варіанти завершення життя клітини - некроз і апоптоз, яким на тканинному рівні відповідають процеси проліферації та регенерації. Фізіологічна регенерація забезпечує процеси ремоделювання, тобто заміну старіючих і гинучих внаслідок природних клітинних процесів (апоптозу) клітин на нові, що походять із стовбурових клітинних резервів організму людини. У процес репаративної регенерації також залучені клітинні ресурси стовбурових просторів, які мобілізуються при патологічних умовах, пов'язаних з хворобами чи ушкодженням тканин, що ініціюють загибель клітин внаслідок некрозу. Відомо, що у період зрілості організму і при його старінні зміна і природня загибель клітин реалізується через апоптоз. У той же час розмір популяцій клітин, здатних до безперервного оновлення, визначається, переважно, дією факторів, які запобігають апоптозу. Тобто, апоптоз відіграє важливу стабілізаційну роль у підтриманні оптимальної кількості клітин у багатоклітинному організмі. Апоптоз, на відміну від некрозу, не спричиняє утворення лейкоцитарних інфільтратів і не провокує ріст сполучної тканини з виходом у склероз чи фіброгенез. Наслідком апоптозу як регульованої клітинної загибелі є клітинна регенерація [1].

Репаративна регенерація патологічно зміненої

© Н.А. Рикало, 2014

печінки може відбуватися як шляхом збільшення об'єму функціонуючої паренхіми, так і шляхом резорбції надлишку утвореного колагену, і спрямована на нормалізацію стромально-паренхіматозних взаємовідносин. Недостатність репаративної регенерації може слугувати передумовою хронізації патологічного процесу в органі [2-6]. Отже, актуальним питанням є стимуляція репаративної активності патологічно зміненої печінки і дослідження її механізмів [7, 8].

Відомо, що основним шляхом загибелі гепатоцитів при гострих та хронічних ВГ у дітей та дорослих є апоптоз [9-16]. Тому патогенетична терапія ХВГ має бути спрямована на зменшення патогенно індукованого апоптозу [4, 10].

Нормальний і репаративний ріст будь-якого органу, як відомо, може здійснюватися за рахунок трьох клітинних механізмів: збільшення кількості клітин (проліферація), збільшення числа геномів у клітинах (поліплоїдизація) та за рахунок росту цитоплазми клітин, не пов'язаного з їх проліферацією та поліплоїдизацією (гіпертрофія) [4, 17-19].

Класичною моделлю для відтворення типових патологічних процесів у печінці вважається токсичний гепатит, спричинений СС14 [20-26]. Введенням СС14 й етанолу можна порівняно легко і швидко викликати білкову та жирову дистрофію печінки, розлади кровообігу, порушення екскреції жовчі, тоді як фіброзування органу, особливо за типом цирозу печінки (ЦП), відбувається лише при певних умовах досліду та тривалого експерименту [20, 23, 25, 27, 28].

У більшості випадків експериментальний ЦП моделюється на білих статевозрілих щурах, шляхом ізольованого введення СС14 впродовж тривалого часу - від 2 до 13 місяців [23, 24, 27, 29-31], або в поєднанні з етанолом [20, 32]. Із морфологічних знахідок слід відмітити формування портального ЦП при комбінованому введенні

етанолу та СС14, за рахунок збільшення вмісту ацетальдегіду і лактату, які можуть стимулювати синтез колагену фібробластиами, що, у свою чергу, веде до накопичення СТ у печінці і розвитку цирозу [21, 28, 32], тоді як ізольоване введення СС14 призводить частіше до постнекротичного ЦП [20, 25].

Високоінформативним для визначення і оцінки загибелі гепатоцитів при патології печінки є метод проточної цитометрії (МПЦ) [33-36], який дозволяє набагато раніше, ніж гістологічно, виявити зміни, що свідчать про ушкодження печінки, зокрема анеуплоїдію, яка може передувати злоякісним змінам [19, 37].

Поліплоїдні клітини містять велику кількість ДНК у порівнянні з диплоїдними клітинами, завдяки синтезу ДНК без подальшого поділу клітини [17, 18, 38]. Поліплоїдія печінкових клітин з'являється у пізньому фетальному та ранньому постнатальному періодах [39]. Феномен поліплоїдії зустрічається як у рослин, нижчих форм живих організмів, так і в клітинах різних органів дорослих тварин і людини [40]. Виразна поліплоїдія клітин ссавців поєднується з кінцевою диференціацією та старінням клітини [17].

За допомогою МПЦ встановлено [41-44], що клітини паренхіми печінки у більшості дорослих (статевозрілих) тварин (мишей, щурів) є поліплоїдними і за нормальних умов не діляться або знаходяться у стані дуже низької проліферативної активності. Тоді як у новонароджених щурів паренхіма печінки містить переважно диплоїдні клітини (з набором ДНК 2с), які інтенсивно діляться. Двоядерні гепатоцити утворюються внаслідок ацитокінетичних мітозів і з'являються через декілька днів після народження, їх кількість значно збільшується через декілька тижнів. Поліплоїдизація паренхіми печінки відбувається шляхом чергування ацитокінетичних та поліплоїдизуючих реституційних мітозів за схемою: 2с -> 2с x 2 -> 4с x 2 -> 8с x 2 і т.д. Деталі цього процесу можуть відрізнятися у різних видів ссавців, але його вихідною точкою є пул одноядерних диплоїдних гепатоцитів. Тому, незважаючи на те, що чимало авторів справедливо вважає присутність двоядерних клітин у печінці показником її регенерації, саме пул одноядерних диплоїдних гепатоцитів значною мірою визначає регенераційний потенціал цього органу [8, 36]. Але регуляція плоїдності ДНК та її біологічне значення на сьогоднішній день є недостатньо вивченими [40].

З приводу значення поліплоїдії на сьогоднішній день існують різні думки. Деякі автори [14, 17, 18, 45] розглядають поліплоїдію як механізм ево-

люційного пристосування у відповідь на дію різних ушкоджуючих чинників зовнішнього і внутрішнього середовища, що відображає високий ступінь незворотної печінковоклітинної диференціації, яка знижує ризик геномних ушкоджень. Інші [39] констатують, що збільшення плоїдності корелює з накопиченням в клітинах продуктів ПОЛ, підвищенням експресії β -галактозидази і гену p21, а також збільшенням вірогідності переходу клітин в апоптоз. Існує думка, що поліплоїдизація гепатоцитів за дії ушкоджуючих факторів, наприклад, введення тваринам етанолу має розглядатися як захисний механізм, а збільшення кількості поліплоїдних гепатоцитів при етанол-індукованому гепатиті також частково може показувати антирегенераторний вплив етанолу на гепатоцити [46].

Відомо, що поліплоїдія підсилюється частковою резекцією печінки, токсин-індукованими хворобами печінки, при застосуванні специфічних факторів росту та гормонів, а також є компенсаторно-приспосувальним механізмом відбракування старіючих субпопуляцій клітин при патології в процесі старіння [8, 40, 47, 48]. Клітини печінки, які регенерували після часткової гепатектомії і мають значно більший середній рівень плоїдності, наділені меншою регенераторною здатністю, ніж гепатоцити інтактних щурів [40, 48, 49].

Вживання і продовження програм розвитку поліплоїдних клітин за наявності сприятливих факторів може спричинити неоплазію [40, 44, 50]. Аналіз регенераційного потенціалу печінки після її ушкодження показав, що паренхіматозні клітини, як і інші спеціалізовані клітини організму, втрачають реплікативний потенціал після настання кінцевої диференціації. Проте відомо, що втрата значної частини печінкової тканини компенсується за рахунок інтенсивного поділу диференційованих гепатоцитів, але без відтворення структури печінкових часточок [3, 51].

Таким чином, залишається не до кінця зрозумілим, чи має вплив збільшення плоїдності, яка спостерігається при репаративній регенерації печінки за умов патології, на виживання і функціональні властивості популяції гепатоцитів, чи впливає сам факт збільшення кількості ДНК і кількості ядер у клітинах на їх стійкість до стресових чинників і функцію.

Репаративна регенерація печінки проявляється проліферацією клітин паренхіми і сприяє не лише відновленню маси органу і підтриманню основних функцій печінки, але й резорбції позаклітинного матриксу [52].

Репаративна регенерація, на відміну від фізіо-

логічної, відбувається в патологічних умовах, пов'язаних із ушкодженням тканини, які ініціюють загибель клітин шляхом некрозу і передбачає заміну померлих клітин за рахунок ресурсів стовбурових клітинних резервів організму [1, 51, 53, 54]. Існування уніпотентних стовбурових клітин в печінці на сьогоднішній день доведено. Повідомляється, що гемопоетичні стовбурові клітини здатні трансдиференціюватися з утворенням гепатоцитів [53, 54]. Добре відомо, що стовбуровий простір клітин крові локалізований у кістковому мозку. Зокрема в ньому депоновані не лише гематогенні стовбурові клітини попередниці мієло-, лімфо-, еритро- і тромбоцитопоезу, але й мезенхімальні стовбурові клітини, мультипотентність яких реалізується в генерації елементів сполучної тканини, гепатоцитів, ендотеліоцитів, міобластів тощо [3, 53].

Стовбуровий простір печінки володіє унікальним реплікаційним потенціалом, оскільки складається відразу з трьох компонентів: гепатоцитів, які проявляють властивості уніпотентних поліплоїдних клітин, овальних клітин жовчних протоків Геринга і стовбурових клітин кісткового мозку [1]. Гепатоцити у ссавців представляють собою диференційовані поліплоїдні клітини, які при нормальних умовах стабільно знаходяться у фазі G0/G1 клітинного циклу. Тривалість існування таких мітотично інертних гепатоцитів відповідає тривалості життя людини [53]. Проте у випадку втрати частини паренхіми печінки гепатоцити проявляють практично безмежну здатність до розмноження при надзвичайно високій швидкості регенерації. Так, відомо, що при багаторазовій хірургічній резекції (в сумі від 70 до 80 % клітинної маси паренхіми печінки) її відновлення відбувається за 5-6 днів. В експериментах з отруєнням СС14 доведено, що навіть при восьмикратному введенні з інтервалом в 1 місяць відбувається повне відновлення маси ушкодженої печінкової тканини [48]. Також на трансгенних мишах (ALuPA, Fah^{-/-}) доведено, що зрілі гепатоцити у порівнянні з іншими соматичними клітинами мають більший ліміт Хейфліка, проявляючи здатність до понад 100 реплікативних циклів і повністю репопулюють печінку у тварин VI-VII трансплантаційного покоління [6].

Отже, гепатоцити характеризуються здатністю до самовідновлення протягом усього життя організму, що є однією з основних характеристик клітин стовбурових просторів і дозволяє розглядати диференційовану клітину паренхіми печінки як уніпотентну стовбурову клітину [1, 19]. Вважають, що уніпотентність гепатоцитів пов'язана із поліплоїдним набором хромосом. У пост-

натальному онтогенезі розмноження гепатоцитів характеризується чергуванням завершених та ацитокінетичних мітозів, що відповідно веде до стану одно- і двоядерності. Двоядерні диплоїдні клітини не здатні до самовідновлення, в результаті чого у дорослих тварин ці поодинокі клітини печінки зберігаються як попередники всього ряду поліплоїдних гепатоцитів. Після ушкодження печінки мітози без цитокінезу виключаються і поділ клітин відбувається за традиційним, завершеним типом, у результаті чого популяція гепатоцитів, що проліферує, стає одноядерною. Таким чином, двоядерні клітини закладаються при нормальному повільному рості печінки як потенційні джерела майбутнього клону одноядерних поліплоїдних гепатоцитів з необмеженим числом нащадків в умовах регенерації [53].

Ще одним стовбуровим простором печінки є овальні клітини, що локалізуються в термінальних жовчних протоках - каналцях Геринга. Вважається, що овальна клітина є частково комітованою клітиною і розпізнається фенотипово, яка походить з латентного стовбурового резерву печінки [1, 55, 56]. Клітини цього резерву складають так званий факультативний стовбуровий резерв печінки, оскільки овально-клітинна проліферація починається лише тоді, коли блоковано поділ поліплоїдних гепатоцитів, що доведено експериментально [53, 57].

Для печінки встановлені також і позапечінкові джерела стовбурових клітин, здатних трансформуватися в овальні клітини і лінію диференційованих гепатоцитів, наприклад, клітини кісткового мозку [56, 58], ацинарні клітини тканини підшлункової залози [1]. Проте, незважаючи на надзвичайно високий регенераційний потенціал гепатоцитів, існує велика кількість захворювань, при яких настає печінкова недостатність.

Загальновізнано, що печінка має високу регенераційну можливість у відповідь на ушкодження хімічними речовинами чи часткову резекцію, що примушує гепатоцити переходити з фази спокою G0 у наступні фази клітинного циклу: G1, S, G2M. При цьому збільшується кількість популяцій диплоїдних клітин і зменшується кількість тетраплоїдних [43]. Проте відомо, що активація регенерації та поліплоїдизації робить можливим розвиток геномних ушкоджень та призводить до розвитку гепатоцелюлярної карциноми [45, 59].

При ушкодженні печінки збільшується співвідношення між диплоїдними (2c) та тетраплоїдними (4c) клітинами, що доводить наявність змін ДНК ядер гепатоцитів у відповідь на дію ушкоджуючих чинників [60, 61].

В експерименті на дорослих щурах доведено, що процеси проліферації та поліплоїдизації гепатоцитів у печінці контролюються ендокринною системою. Встановлено, що введення трийодтироніну істотно збільшує проліферативний потенціал гепатоцитів, оскільки при цьому зростає кількість клітин, які знаходяться у фазі синтезу (S) ДНК клітинного циклу (КЦ) [62]. Доведено, що статеві гормони та соматотропін суттєво не впливають на ці процеси. Також в експерименті встановлено, що плоідність ДНК гепатоцитів не залежить від статі тварин, тоді як вік є визначальним фактором цього явища, оскільки з віком збільшується кількість тетраплоїдних клітин і значно зменшується відсоток ядер клітин, які перебувають у S-фазі [45].

Ушкодження печінки, морфологічним проявом якого є загибель її паренхіми, стимулює регенерацію органу, активує різноманітні клітинні джерела до відновлення його маси. Вважають, що основним джерелом відновлення маси печінки після її часткової резекції є проліферація зрілих диференційованих гепатоцитів. Доведено, що ці клітини здатні суміщати тканинноспецифічні і проліферативні синтези. Тому головним джерелом збільшення кількості диплоїдних гепатоцитів, як у нормальній, так і в патологічно зміненій печінці, що регенерує, слід вважати проліферацію диплоїдних гепатоцитів, які вступають у мітотичний цикл активніше за поліплоїдні [40]. Відомо, що проліферативний потенціал різних субпопуляцій гепатоцитів може відрізнитися в декілька разів [1, 4]. Зменшення середнього рівня плоідності популяції може відбуватися і за рахунок переважної загибелі поліплоїдних гепатоцитів. Дані за можливість вибіркової загибелі поліплоїдних клітин існують [40, 39].

Відновлення втраченої маси паренхіми печінки поряд з проліферацією може відбуватися також за рахунок регенераційної гіпертрофії клітин [8]. Проте в процесі спонтанного відновлення циротично зміненої печінки щурів, спричиненої введенням тетрахлорметану, після припинення токсичного впливу переважне значення в прирості маси органу має проліферація, тобто регенераційна гіперплазія, а не гіпертрофія клітин [49, 63]. Посилена проліферація 2с-гепатоцитів безсумнівно свідчить про збереження високого регенераційного потенціалу ушкодженим органом. Проте не виключено, що підвищений рівень проліферативної активності клітин з диплоїдним ядром на певному етапі, коли відновлена нормальна маса паренхіми печінки, може стати процесом, який гальмує подальшу функціональну нормалізацію через конкурентні відносини між

тканинноспецифічним та проліферативним синтезом [8].

За результатами досліджень деяких авторів [47, 64], розвиток експериментального токсичного СС14 та етанол-індукованого гепатиту у статевозрілих тварин супроводжується збільшенням середнього рівня плоідності гепатоцитів більш ніж на 20 %, за рахунок збільшення як кількості октаплоїдних клітин, так і появи нетипових для інтактних тварин поліплоїдних ядер з набором ДНК 16с, і навіть двоядерних гепатоцитів з набором ДНК 16с x 2. Збільшена у порівнянні з нормою частка поліплоїдних клітин є характерною особливістю популяції гепатоцитів у патологічно зміненій печінці [8, 49].

Збільшення кількості клітин у S-фазі при частковій гепатектомії у молодих щурів спостерігали й інші автори [65], що свідчить, на їх думку, про посилену регенерацію печінки.

Регенерація циротично зміненої печінки після її часткової резекції на ранніх етапах відбувається головним чином за рахунок проліферації диплоїдних гепатоцитів (гіперплазії), а також за рахунок поліплоїдизації клітин паренхіми. Лише на кінцевих етапах домінує процес гіпертрофії клітин, який відбувався паралельно із деполіплоїдизацією паренхіми [8]. Навіть після відновлення маси ушкодженої печінки, структура популяції гепатоцитів патологічно зміненого органу продовжує відрізнитися від норми, зокрема частка високоплоїдних клітин в ньому залишається на порядок вище, ніж у нормальній печінці щурів однакового віку. Це є ще одним доказом того, що зниження середнього рівня плоідності популяції гепатоцитів досягається переважно за рахунок високої проліферативної активності низькоплоїдних гепатоцитів. Посилена проліферація 2с-гепатоцитів безсумнівно свідчить про збереження органом ураженим цирозом високого регенераторного потенціалу. Не виключено, що підвищений рівень проліферативної активності цих клітин на певному етапі, коли досягнута достатня для нормального функціонування маса паренхіми печінки, може стати процесом, який гальмує подальшу функціональну нормалізацію через конкурентні взаємини між тканинноспецифічними і проліферативними синтезами [8].

Експериментально встановлено, що у ушкодженої печінці відбуваються зміни складу популяції гепатоцитів - поява клітин більш високої плоідності, зсув розподілу за класами плоідності вправо [8, 42, 47, 49, 64].

При дослідженні плоідності ДНК одно- та двоядерних гепатоцитів у хворих на ХВГ встановлено, що відсоток тетраплоїдних та

октаплоїдних ядер гепатоцитів у клітинах з одним чи з двома ядрами є однаковим, і не залежить ні від активності запального процесу, ні від ступеня фіброзу, як і не залежить від етіології хронічного гепатиту [36].

За результатами проведеного нами дослідження, доведено, що характерною ознакою популяції гепатоцитів статевонезрілих щурів при експериментальному хронічному токсичному гепатиті є збільшення плоїдності ядерної ДНК $>8c$ (у 2,2 раза, $p<0,01$), зменшення відсотку ядер в інтервалі G0/G1 (на 7,1 %, $p<0,01$), збільшення - у S-фазі (на 58,3 %, $p<0,05$), збільшення індексу проліферації (на 23,0 %, $p<0,01$) та фрагментації ядерної ДНК (у 2 рази, $p<0,001$). Репаративна регенерація тканини печінки при її хронічному ушкодженні поєднаною дією етанолу та CCl₄ відбувається за механізмом поліплоїдизації ядер гепатоцитів, які є більш стійкими до дії ушкоджуючих чинників, проте не забезпечують виконання спеціалізованої функції [60].

Методи регенеративної медицини спрямовані на стимуляцію процесів відновлення втраченої функції - або через мобілізацію стовбурових ресурсів хворого організму, або шляхом введення аллогенного клітинного матеріалу. Одним із таких методів лікування є клітинна терапія (поняття запропонував Пауль Ніханс), яка увійшла в історію медицини як спосіб омолодження старіючого організму (найбільш відомими пацієнтами П. Ніханса були Томас Манн - прожив до 80 років, Папа Римський Пій XII - 82 роки, Сомерсет Моєм - 91 рік). Сучасний етап розвитку регенеративної медицини характеризується стрімким прогресом біотехнологій, що зумовлено успіхами в дослідженні біологічних властивостей стовбурових клітин [1].

Отже, невіршеною на даний момент є проблема вікових особливостей патогенезу гострих та хронічних уражень печінки різної етіології (токсичних, алкогольних, медикаментозних). Ефективність лікарських засобів раціональної патогенетичної терапії, які застосовуються при даній патології у пацієнтів різного віку, у порівняльному аспекті вивчена недостатньо. Актуальним питанням є фармакологічна стимуляція репаративної регенерації патологічно зміненої печінки і дослідження її клітинних механізмів.

Література. 1.Кухарчук А.Л. Регенеративная медицина: направления, достижения, проблемы и перспективы развития. Часть I : принципы и методы / А. Л. Кухарчук, В. В. Радченко, В. М. Сирман // Український медичний часопис. - 2004. - № 2 (40). - С. 70-77. 2.Гаврилюк О. М. Регенерація печінки : провідні механізми та морфологічні прояви / О. М. Гаврилюк // Гепатологія. - 2008. - № 2. - С. 16-23. 3.Сухих Г. Т. Трансплантация эмбриональных гепатоцитов : экспериментальное обоснование нового

похода к лечению недостаточности печени // Бюл. экспериментальной биологии и медицины / Г. Т. Сухих, А. А. Штиль. - 2002. - Т. 134, № 12. - С. 604-610. 4.Туманский В. А. Физиологическое обновление и репаративная регенерация специализированных клеток / В. А. Туманский // Патология. - 2006. - № 2. - С. 19-31. 5.LaBrecque D. Liver regeneration : a picture emerges from the puzzle / D. LaBrecque // Amer. Journal Gastroenterology. - 1994. - V. 89, Suppl. 8. - S. 86-90. 6.Sandgren E. P. Complete regeneration after deletion of an albumin plasminogen activator transgene / E. P. Sandgren, R. D. Palmiter, J. L. Heckel // Cell. - 1991. - Vol. 66. - P. 245-7. 7.Бабак О. Я. Достижения и перспективы гастроэнтерологии / О. Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. - 2009. - № 6 (50). - С. 6-24. 8.Сакута Г. А. Клеточные механизмы регенерации циррозной печени крыс. II. Влияние частичной гепатэктомии на пролиферацию, полиплоидизацию и гипертрофию гепатоцитов / Г. А. Сакута, Б. Н. Кудрявцев // Цитология. - 2005. - № 5. - С. 379-387. 9.Березенко В. С. Клініко-патогенетичні особливості фіброгенезу печінки при хронічних гепатитах у дітей та шляхи його медикаментозної корекції: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д. мед.н: спец. 14.01.10 "Педіатрія" / В. С. Березенко. - Київ, 2007. - 39 с. 10.Apoptosis in liver diseases - detection and therapeutic applications / S. Ghavami, M. Hashemi, K. Kadkhoda [et al.] // Med. Sci. Monit. - 2005. - V. 11, N 11. - P. 337-345. 11.Apoptosis pathway of liver cells in chronic hepatitis [Електронний ресурс] / N. L. Chen, L. Bai, L. Li [et al.] // World J. Gastroenterol. - 2004. - N 10 (21). - Режим доступу до журн. : <http://www.wignet.com/1007-9327/10/3201.asp>. 12.Glycoprotein E2 of Hepatitis C virus inhibits apoptosis / S. H. Lee, Y. K. Kim, C. S. Kim [et al.] // J. Immunol. - 2005. - N 175 (12). - P. 173-189. 13.Gregorio G. V. Viral Hepatitis / G. V. Gregorio, G. Mieli-Vergani, A. P. Mowat // Arch. Dis. Child. - 1994. - V. 70. - N 4. - P. 343-348. 14.401Hepatitis C virus core protein induces apoptosis-like caspase independent cell death / C. P. Berg, S. F. Schlosser, D. K. H. Neukirchen [et al.] // Virology J. - 2009. - N 6. - P. 213-15. 15.Hepatitis C virus core protein modulates TRAIL-Mediated apoptosis by enhancing Bid Cleavage and activation of Mitochondria Apoptosis Signaling Pathway / A. H. Chou, H. F. Tsai, Y. Y. Wu [et al.] // J. Immunol. - 2005. - N 174(4). - P. 2160-2166. 16.Mechanisms of hepatocellular death in acute liver failure of indeterminate aetiology in children / A. Mustafa, R. Mityr, K. Ngianga-Bakwin [et al.] // European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition : book of abstracts. - Budapest, 2009. - P. 52. 17.Brodsky W. Cell ployploidy: its relation to tissue growth and function / W. Brodsky, I. V. Uryvaeva // Int. Rev. Cytol. - 1997. - Vol. 50. - P. 275-332. 18.Hepatic nuclear ploidy distribution of dietary-restricted mice / M. H. Lu, W. G. Hinson, D. He [et al.] // Environmental health perspectives. - 1993. - V. 101, Suppl. 5. - P. 229-234. 19.Laconi E. Differential grown from carcinogenesis to liver regeneration / E. Laconi // Am. Journal Pathology. - 2000. - Vol. 156. - P. 389-392. 20.Мансуров И. Д. Экспериментальная патология печени / И. Д. Мансурова. - Душанбе : "Дониш", 1976. - 215 с. 21.Ширяева А. П. Состояние дыхательной цепи митохондрий крыс с экспериментальным токсическим гепатитом / А. П. Ширяева, Е. В. Байдюк, А. В. Аркадьева // Цитология. - 2007. - № 49 (2). - С. 125-132. 22.Cathepsins B and D drive hepatic stellate cell proliferation and promote their fibrogenic potential / A. Moles, N. Tarrats, J. C. Fernandez-Checa, M. Mari // Hepatology. - 2009. - Vol. 49, N 4. - P. 1300-1307. 23.Deficiency of NAD(P)H oxidase enhances hepatocellular injury but attenuates fibrosis after chronic carbon tetrachloride administration / G. Aram, J. J. Potter, X. Liu [et al.] // Hepatology. - 2009. - N 49 (3). - P.902-911. 24.Ginkgo biloba extract reverses CCl4-induced liver fibrosis in rats / Y. J. Luo, J. P. Yu, Z. H. Shi, L. Wang // World J. Gastroenterol. - 2004. - N 10 (7). - P. 1037-1042. 25.Mutation in collagen-1 that confers resistance to the action of collagenase results in failure of recovery from CCl4-induced liver fibrosis, persistence of activated hepatic stellate cells, and diminished hepatocyte regeneration / R. Issa, X. Zhou, N. Trim [et al.] // FASEB J. - 2003. - N. 17. - P. 47-49. 26.Selenium supplementation decreases hepatic fibrosis in mice after chronic carbon tetrachloride administration / M. Ding, J. J. Potter, X. Liu [et al.] // Biol Trace Elem Res. - 2010. - N 133 (1). - P. 83-97. 27.Deficiency of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form oxidase enhances hepatocellular

injury but attenuates fibrosis after chronic carbon tetrachloride administration / M. S. Torbenson, E. Mezey, G. Aram [et al.] // *Hepatology*. - 2009. - N 49 (3). - P. 911-919. 28. Hepatocyte mitochondrion electron-transport chain alterations in CCl4 and alcohol induced hepatitis in rats and their correction with simvastatin / A. Shiryayeva, E. Baidyuk, A. Arkadieva [et al.] // *J. Bioenerg. Biomembranes*. - 2008. - Vol. 40. - P. 27-34. 29. Гудима А. А. Динаміка рівня ендогенної інтоксикації під впливом магнітолазерного випромінювання і ентеросорбції в умовах тетрахлорметанового гепатиту / А. А. Гудима // *Вісник наукових досліджень*. - 1999. - № 1. - С. 45-46. 30. Altered liver gene expression in CCl4-cirrhotic rats is partially normalized by insulin-like growth factor-1 / E. Mirpuri, E. R. Garcia-Trevijano, I. Castilla-Cortazar [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* - 2002. - N 34. - P. 242-252. 31. Бакширов Ю. В. Экспериментальные и клинические аспекты применения энтеросорбции при хроническом токсическом гепатите / Ю. В. Бакширов, С. М. Тарабукина, Ж. Мутайхан // *Бюллетень СО РАМН*. - № 2. - 2007. - С. 72-76. 32. Зимин Ю. В. Молекулярные механизмы метаболической адаптации патологически измененной печени при токсическом гепатите / Ю. В. Зимин, С. П. Сяткин, Т. Т. Березов // *Вопросы медицинской химии*. - 2001. - Т. 47, № 3. - С. 346-352. 33. Давыдов В. Г. Количественная оценка гибели гепатоцитов и динамика некоторых биохимических параметров крови и желчи при экспериментальной механической желтухе / В. Г. Давыдов, С. В. Бойчук, Р. Ш. Шаймарданов // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. - 2007. - № 1. - С. 25-31. 34. Mitochondrial protection by low doses of insulin-like growth factor-1 in experimental cirrhosis [Електронний ресурс] / R. Perez, M. Garcia-Fernandez, M. Diaz-Sanchez [et al.] // *World J. Gastroenterol.* - 2008, May. - N 14 (17). - Режим доступу до журн.: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/14/2731.asp>. 35. Omagari K. Flow cytometric analysis of the cellular DNA content in various liver diseases / K. Omagari, T. Imanishi, K. Makiyama // *Acta Med. Nagasaki*. - 1994. - Vol. 37. - P. 5-8. 36. Toyoda H. Conserved balance of hepatocytes nuclear DNA content in mononuclear and binuclear hepatocyte populations during the course of chronic viral hepatitis / H. Toyoda, T. Kumada, O. Bregerie [et al.] // *World J. Gastroenterology*. - 2006. - V. 12. - P. 4546-4548. 37. Digernes V. Flow cytometry of nuclear DNA content in liver cirrhosis and liver tumours in rats exposed acetylaminofluorene / V. Digernes, O. H. Iversen // *Virchows Archiv (Cell Pathol.)*. - 1984. - V. 47. - P. 139-146. 38. Nieter P. Polyploidy-more is more or less / P. Nieter, T. Griffiths - 1999. - Vol. 285. - P. 210-211. 39. Partial hepatectomy-induced polyploidy attenuates hepatocytes replication and activates cell aging events / S. H. Sigal, P. Rajvanshi, G. R. Gorla [et al.] // *Amer. J. Physiol.* - 1999. - Vol. 276. - P. 1260-1272. 40. Gorla G. R. Polyploidy associated with oxidative injury attenuates proliferative potential of cells / G. R. Gorla, H. Malhi, S. Gupta // *J. Cell Sci.* - 2001. - Vol. 114. - P. 2943-2951. 41. Бродский В. Я. Клеточная полиплоидия. Пролиферация и дифференцировка / В. Я. Бродский, И. В. Урываева / - М. : Наука, 1981. - 259 с. 42. Исследование полиплоидизации гепатоцитов при некоторых хронических заболеваниях печени у человека / Б. Н. Кудрявцев, М. В. Кудрявцева, Г. А. Сакута [и др.] // *Цитология*. - 1993. - № 35 (1). - С. 70-83. 43. Binucleation and polyploidization patterns in developmental and regenerative rat liver growth / P. Gerlyng, A. Abyholm, T. Grotmol // *Cell Proliferation*. - 1993. - V. 26. - P. 557-565. 44. Stein G. A method for investigating hepatocytes polyploidization kinetics during postnatal development in mammals / G. Stein, B. Kudryavtsev // *J. Theor. Biol.* - 1992. - V. 156. - P. 349-363. 45. Santiago T. Thyroid hormone regulation of rat hepatocytes proliferation and polyploidization / T. Santiago, B. P. Diaz, J. J. Cabrera [et al.] // *Am. J. Physiology*. - 1999. - V. 276. - P. 155-163. 46. Fogt F. Alterations in nuclear ploidy and cell phase distribution of rat liver cells in experimental alcoholic liver disease : relationship to antioxidant enzyme gene expression / F. Fogt, A. A. Nanji // *Toxicology and applied pharmacology*. - 1996. - V. 136, Iss. 1. - P. 87-93. 47. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей культуры гепатоцитов, выделенных из нормальной и патологически измененной печени крыс / Е. В. Байдук, А. П. Ширяева, Н. Н. Безбородкина [и др.] // *Цитология*. - 2009. - № 10. - С. 797-805. 48. Фактор В. М. Полиплоидизация гепатоцитов миши при многократных воздействиях черыреххлористым

углеродом / В. М. Фактор, И. В. Урываева // *Бюллетень Экспериментальной биологии и медицины*. - 1980. - Т. 110, № 11. - С. 614-616. 49. Сакута Г. А. Клеточные механизмы регенерации циррозной печени крыс. I. Соотношение процессов пролиферации, полиплоидизации и гипертрофии клеток после прекращения хронического воздействия CCl4 / Г. А. Сакута, Б. Н. Кудрявцев // *Цитология*. - 1996. - № 38 (11). - С. 1158-1171. 50. Gupta S. Hepatic polyploidy and liver growth control / S. Gupta // *Semm. Cancer Biol.* - 2000. - Vol. 10. - P. 161-171. 51. McKay R. Building animals from stem cells / R. McKay // *Ann. NY Acad.* - 2002. - Vol. 961. - P. 44. 52. Пирогова И. Ю. Регенерационная терапия хронических гепатитов и циррозов печени с помощью трансплантации фетальных тканей / И. Ю. Пирогова, С. А. Пышкин // *Клеточная трансплантология и тканевая инженерия*. - 2008. - Т. 3, № 1. - С. 57-61. 53. Урываева И. В. Развитие ядерных аномалий и цитомегалической дегенерации при повреждении генома в клетках печени. / И. В. Урываева, Г. В. Делоне, Т. Л. Маршак // *Доклады АМН*. - 1996. - С. 703-705. 54. Hawley R. G. New feature: stem cells in the news / R. G. Hawley, D. A. Sobieski // *Stem Cells*. - 2002. - Vol. 20. - P. 103-104. 55. Alison M. R. Liver stem cells: a two compartment system / M. R. Alison // *Curr. Opin. Cell Biol.* - 1998. - Vol. 10. - P. 710-715. 56. Factor V. M., Radaeva S. A., Thorgeirsson S. S. Origin and fate of oval cells in Dipin-induced hepatocarcinogenesis in the mouse / V. M. Factor, S. A. Radaeva, S. S. Thorgeirsson // *Am. J. Pathol.* - 1994. - Vol. 145. - P. 409-422. 57. Liver regeneration in the rats with retrorsine induced hepatocellular injury proceeds through a novel cellular response. / G. L. Gordon, W. B. Coleman, D. S. Hixson [et al.] // *Am. Journal Pathol.* - 2000. - Vol. 156. - P. 607-619. 58. Alison M. R. Hepatocytes from non-hepatic adult stem cells / M. R. Alison, R. Poulson, R. Jeffery // *Nature*. - 2000. - Vol. 406. - P. 257. 59. Cell apoptosis and regeneration of hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization / Z. Li, D.-Y. Hu, Q. Chu [et al.] // *World J. of Gastroenterology*. - 2004. - V. 10 (13). - P. 1876-1880. 60. Рикало Н. А. Патогенез хронических вирусных гепатитов В і С у дітей: вікові особливості, патогенетична терапія (експериментально-клінічне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук: спец. 14.03.04 "патологічна фізіологія" / Н. А. Рикало. - Тернопіль, 2011. - 36 с. 61. Wang J. H. Nuclear DNA content of altered hepatic foci in a rat liver carcinogenesis / J. H. Wang, L. I. Hinrichen, C. M. Whitacre // *Cancer research*. - 1990. - V. 50. - P. 7571-7576. 62. Thyroid hormone regulation of rat hepatocytes proliferation and polyploidization / T. Santiago, B. P. Diaz, J. J. Cabrera [et al.] // *Am. J. Physiology*. - 1999. - V. 276. - P. 155-163. 63. Multiparameter flow cytometric analysis of hepatic nuclear RNA and DNA of normal and hepatotoxin-treated mice / P. J. Higgins, M. Pivnicka, M. Darzinkiewicz [et al.] // *Am. J. Pathology*. - 1984. - V. 115 (1). - P. 31-35. 64. Сравнительный анализ морфофункциональных показателей культуры гепатоцитов, выделенных из нормальной и патологически измененной печени крыс / Е. В. Байдук, А. П. Ширяева, Н. Н. Безбородкина [и др.] // *Цитология*. - 2009. - Т. 51, № 10. - С. 797-805. 65. Vitale M. Characterization and cell cycle kinetics of hepatocytes during rat liver regeneration : in vivo BrdUrd incorporation analysed by flow cytometry and electron microscopy / M. Vitale, R. Rizolli, G. Mazzotti // *Cell prolifer.* - 1991. - V. 24 (3). - P. 331-338.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ПОВРЕЖДЕНИИ

Н. А. Рыкало

Резюме. В обзорной статье обсуждаются механизмы репаративной регенерации ткани печени при ее повреждении различными этиологическими факторами. Регенерация ткани печени происходит за счет пролиферации, полиплоидизации и гипертрофии гепатоцитов. Значительная полиплоидизация гепатоцитов приводит к гиподисфункции органа. Недостаточность репаративной регенерации может способствовать хронизации процесса и формирования цирроза печени.

Ключевые слова: поражение печени, репаративная регенерация, механизмы.

**MODERN CONCEPTIONS ABOUT OF THE
MECHANISMS OF REPARATIVE REGENERATION OF
LIVER TISSUE AT ACUTE AND CHRONIC INJURY**

N.A. Rikalo

Abstract. In the review article the mechanisms of reparative regeneration of liver tissue under its damage by various etiological factors are discussed. Regeneration of the liver tissue is due to proliferation, polyploidy and hypertrophy of

hepatocytes. Significant polyploidy of hepatocytes results in hypofunction of an organ. Failure of reparative regeneration can contribute to chronic process and the formation of liver cirrhosis.

Key words: liver injury, reparative regeneration, mechanisms.

N.I. Pirogov National Medical University (Vinnitsa)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.162-168.

Надійшла до редакції 01.11.2014

Рецензент – проф. О.І. Федів

© Н.А. Рикало, 2014

УДК 616.155.194-053.31:612.017.1

О.Г. Чернюх¹,**В.Ф. Мислицький**

1- міський клінічний пологовий будинок
№1, м. Чернівці,
Буковинський державний медичний
університет

ЩЕ РАЗ ДО ПИТАННЯ ПРО ГЕМОЛІТИЧ- НУ ХВОРОБУ НОВОНАРОДЖЕНИХ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ З МАТЕРІАЛАМИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Ключові слова: групові системи крові, немовля, ГХН, HbF, ізоімунізація, білірубін, активність глюкозо-6-фосфатдегідратази (Г-6-ФД), прямий антиглобуліновий тест.

Резюме. Проведено аналіз атипичних форм ГХН на основі кореляції вмісту білірубину відносно доби життя немовлят із використанням додаткових клініко-біохімічних (гемоглобін, загальний білок, глюкоза) та серологічних групових характеристик крові за даними літератури та власних досліджень.

За даними літератури, близько 60 % новонароджених впродовж першого тижня життя мають ознаки клінічної жовтухи, тобто гіпербілірубінемії [9, 11, 22,]. Згідно сучасних уявлень та рекомендацій провідних педіатричних асоціацій немає стовідсотково успішних програм скринінгу гіпербілірубінемій для попередження розвитку гострих чи хронічних енцефалопатій [15, 20, 21]. Хоча за допомогою скринінгу можна передбачити потенційний розвиток жовтухи, але його впровадження не є гарантом позитивної клінічної картини [15, 25].

Це пов'язано з індивідуальними детермінантами проявів та розвитку гіпербілірубінемії, залежно від етнічної та расової приналежності, генетичних, фізіологічних, імунологічних особливостей материнського та неонатального організмів і навіть соціальних статусів батьків [7, 8, 12, 19, 23].

Не дивлячись на вагомі успіхи імуногематології, проблема етіології та патогенезу гемолітичної хвороби новонароджених (ГХН) до цього часу не вирішена. Несумісність крові матері й плода за Rh та АВ0 груповими детермінантами суттєво збільшує продукування білірубину за рахунок зростання величини гемолізу [13, 14].

По-перше, невідома причина індивідуальної чутливості й стійкості до Rh-імунізації Rh-негативного організму (як однієї з найтяжчих форм ГХН на цьому підґрунті), адже для ізоімунізації материнського організму і прояву хвороби в ембріона та немовляти, безумовно, необхідні додаткові фактори. Важливе значення має характер реактивності організму матері та особливості її судинної системи з одного боку, а з іншого ступінь проникності судин плаценти [1, 7].

У промислово розвинутих країнах, після проведення профілактики у жінок із Rh -негативним статусом крові, Rh-імунізація є рідкісною формою ізоімунізації на відміну від її достатньої поши-

реності в країнах другого та третього світу [7, 13, 14, 16].

Отже, в ризику виникнення гіпербілірубінемії на фоні ізоімунізації, групова несумісність матері й плода за системою АВ0 є пріоритетною. Немовлята за цією несумісністю характеризуються надзвичайно швидким зростанням показника білірубіна, що потребує збільшення частоти проведення його моніторингу в часовому режимі [12].

По-друге, функціональний стан організму плода, а саме печінка та її ензиматичні системи, відіграють пріоритетну роль в генезі розвитку та перебігу найбільш частоті форми прояву ГХН - жовтушної. Окрім того, гіпербілірубінемія при недоношеності формується на фоні незрілого фетального HbF та високої проникності гематоенцефалічного бар'єру. З іншого боку, медикаменти, які вводять в/в або в/м вагітній перед пологами (аспірин, кофеїн, вітамін К, окситоцин та ін.), пригнічують ферментативні системи печінки, що також сприяє розвитку гіпербілірубінемії [2, 5].

Для прикладу: використання ібупрофену в недоношених новонароджених для закриття артеріального кровотоку призводить до гіпербілірубінемії з можливими її токсичними наслідками [26].

Окрім того, існує пряма кореляція між вмістом загального сироваткового білірубину та гестаційним віком немовляти [9, 24, 27].

Гемолітична хвороба на ґрунті ізоімунізації може бути викликана не тільки несумісністю матері й дитини за Rh-фактором й груповими антигенами системи АВ0, а також іншими додатковими антигенами, особливо важливе значення серед них мають ті, антитіла яких неповної форми, і полегшено проходять крізь плацентарний бар'єр. Цікаво, питання щодо часу формування антигенів груп крові в ембріональному періоді не вирішено, хоча дослідження з цього приводу проводились неодноразово [3, 5].

Аналіз частоти фенотипів і генотипів груп крові в населення Карпатського регіону (VI-XX ст.) свідчить про те, що процес зміни серогенетичного профілю популяції корелюється також у часовому режимі, наслідком якого є суттєві зміни між різними етнічними групами (J. Lengyel, 1984) [3,5].

Переважаючим фенотипом населення України за системою АВ0 є фенотип А. Антиген А, який є маркером групи крові А(II) має декілька різновидностей: А1, А2, проміжний Аанти, А3, А4, А5. Було встановлено, що всі еритроцити цієї групи мають загальну антигенну детермінанту, і поділ еритроцитів групи на підгрупи не торкається цього загального антигену. А специфічність визначається двома топографічно пов'язаними структурами молекул антитіл (А. Raubitschek та співав., 1985) [5].

Атипічні антигени виявляються у 2% жінок при скринінговому дослідженні, розглянемо ті з них, які здатні викликати ізоімунізацію при вагітності й бути причиною ГХН:

- система Kell пов'язана з двома алельними факторами, з яких найбільш активним є фактор Kell (K), саме він може бути причиною сенсibilізації під час вагітності, наслідком якої є тяжка форма гемолітичної хвороби;

- система Duffy складається з двох антигенів (Fya, Fyb). Імунізація до фактору Fya імовірна при вагітності, достовірних випадків гемолітичної хвороби не описано, хоча активність цього антигену по силі прирівнюється до антигенів системи Rh та Kell;

- система Pp. Антиген P1 зустрічається близько в 78% європейців, у осіб з фенотипом p, при відсутності всіх P-антигенів, відмічено підвищену кількість спонтанних абортів та мертвороджених;

- такі системи як Kidd, MNSs, Luther, Lewis зустрічаються дуже зрідка [1, 3, 5].

На відміну від інших серологічних систем, антигени системи Lewis взаємопов'язані з системою еритроцитарних антигенів АВ0. Частота факторів Lewis неоднакова у різних групах системи АВ0. Є дані щодо взаємозв'язку системи Lutheran і системи Lewis [3].

Усі ці системи відносяться до групи мінорних антигенів, але ними не можна нехтувати при серологічному типуванні в групі ризику з численними викиднями, мертвородженими чи ГХН в анамнезі.

Згідно сучасних уявлень, система Duffy зустрічається частіше в осіб кавказоїдної раси (народи північної і центральної Європи, арменійська й альпійська групи). Якщо взяти до уваги

міграційну хвилю цих народів на територію Західної України під час різноманітних геополітичних та національних конфліктів та шлюби між різними етнічними групами, є певна ймовірність "генетичної міграції" різноманітних групових систем крові.

З іншого боку дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФД), як неімуного фактору ГХН, є надзвичайно поширеним у популяції народів Середземномор'я, Близького Сходу, Аравійського півострова, саме змішані шлюби перетворили недостатність ферменту в глобальну проблему. За даними літератури, дефіцит Г-6-ФД був причиною гіпербілірубінемії у 31,5% немовлят із ядерною жовтухою [17].

Дві вказані популяції з мінорними антигенами та генетичними дефектами ферменту географічно межують та мігрують з імовірною можливістю виникнення нових генетичних детермінант та їхніх метаболічних проявів.

Ми вкотре наголошуємо на багатогранності, в першу чергу, на генетичному і популяційному рівні можливостей імунізації, наслідком якої є ГХН, а також на впливі вже згаданих фізіологічних та медикаментозних факторів, які здатні ускладнити прояви хвороби. З іншого боку, внесок та роль безпосередньо кожного фактору в розвиток патологічної жовтяниці невідомий. Залишається відкритим питання щодо межі між фізіологічною і патологічною жовтяницями, адже існує цілий ряд доказів, що підтверджують адаптивну роль гіпербілірубінемії в новонароджених [7, 12, 22].

За останні роки з'явилась тенденція проявів ГХН у немовлят від матерів з А(II), В(III) і навіть АВ(IV) групами крові й позитивному Rh-факторі за системою анти-D. Якщо зауважити, що імовірність прояву мінорних антигенів досить незначна, то провідну роль у виникненні ГХН будуть мати фактори гестаційного віку, холестазу жовчних шляхів, різноманітні ферментопатії, інфекційні процеси та ін. [6, 9, 23].

За перше півріччя 2014 року в лабораторію при відділенні анестезіології з ліжками для палат інтенсивної терапії міського клінічного пологового будинку №1, м. Чернівці, було направлено на дослідження кров 21-го немовляти для визначення концентрації білірубину в сироватці, у зв'язку з проявами патологічних жовтяниць. Двоє з вказаної групи дітей були недоношеними, тому при народженні їм проводили визначення концентрації загального білка і глюкози. Дослідження пуповинної крові щодо вмісту загального білірубину, його фракцій та групових характеристик крові в даній групі не проводили (за виключенням одного випадку), адже в матерів цих дітей Rh-

фактор крові був позитивним, а групові детермінанти - відмінні від 0(I) групи крові за системою АВО.

Немовлят було згруповано згідно добового скринінгу вияву підвищеного білірубину і його межових величин (табл.).

Згідно літературних джерел, пікова концентрація загального білірубину сироватки крові припадає на інтервал між третьою та п'ятою добами життя [9], коли більшість малюків були виписані з лікарні або їм приділялася вже значно менша

увага, ніж при народженні. Приховані гіпербілірубінемії, які не призводять до клінічної картини гострої енцефалопатії здатні викликати інші вагомні довготривалі ускладнення периферичної та ЦНС [18, 22].

ГХН гіпотетично могла розвинути у немовлят другої та третьої доби життя з величинами загального білірубину вище за 200 мкмоль/л, а також третьої доби, де концентрація білірубину була вища за 300 мкмоль/л (загалом 10 осіб).

Таблиця 1

Кореляція вмісту загального білірубину в сироватці крові (мкмоль/л) відносно еквіваленту днів життя

Доба життя немовляти	Концентрація білірубину (Br), мкмоль/л		
	170,0 < Br < 200,0 (n=6)	200,0 < Br < 300,0 (n=10)	300,0 < Br < 400,0 (n=5)
Друга	1	2	-
Третя	5	4	4
Четверта	-	4	1

Якщо взяти до уваги двох недоношених дітей цієї групи, в яких лабораторно підтверджена гіпербілірубінемія (230,8 і 298,0 мкмоль/л) була виявлена на четверту добу життя й пов'язана саме з факторами незрілості гепатобіліарної системи. З іншого боку, рівень глюкози в пуповинній крові цих немовлят був у межах норми (3,8 та 5,5 ммоль/л), тобто проявів дефіциту глюкокортикоїдів, донором якої є саме глюкоза, що забезпечує знешкодження токсичного білірубину шляхом кон'югації, не було.

Було б цікавим провести скринінг на активність Г-6-ФД, адже саме недостатність цього ферменту призводить до важкої гіпербілірубінемії [9].

Для прикладу, наведемо декілька цікавих випадків з цієї групи.

У матері й батька з однаковими груповими та резусними характеристиками (A(II) Rh (+)) народилося цілком здорове немовля, на третю добу життя дитині в ургентному порядку (о 02 год 30 хв) був проведений аналіз на визначення вмісту загального білірубину, що відповідав величині 393,3 мкмоль/л. На четверту добу життя немовляти, після проведеної терапії, концентрацію білірубину вдалося знизити до 358,8 мкмоль/л. У подальшому дитину було переведено до іншого лікувального закладу для продовження лікування.

У матері з A(II) Rh(+) народилася дитина з 0(I) Rh(+) групою крові, вміст загального білірубину в пуповинній крові становив 85,1 мкмоль/л, через чотири години концентрація білірубину ви-

росла майже вдвічі та відповідала 163,3 мкмоль/л. У результаті проведення інтенсивної терапії вдалося припинити зростання загального білірубину і навіть знизити його до величини 147,2 мкмоль/л на другу добу життя дитини, але при цьому спостерігалася гіпопротеїнемія (45,4 г/л), величини сечовини, креатиніну та амінотрансфераз у сироватці крові були в нормі. Однак, ввечері цієї ж доби концентрація білірубину знову стрімко зросла до 216,2 мкмоль/л й утримувалася в цих межах до наступної доби - 230,0 мкмоль/л.

Зауважимо, що в матері на момент пологів, зафіксовано анемію - 88г/л, що, імовірно, спричинювало внутрішньоутробну гіпоксію та можливу затримку розвитку плоду, що ускладнило перебіг ГХН.

Із загальної групи матерів з 0(I) Rh (+) детермінантами вирізняються два цікаві випадки ГХН, коли малюки дзеркально успадкували материнські характеристики крові за системою АВО та Rh. Так у першому випадку на третю добу життя дитини рівень білірубину відповідав величині 207,0 мкмоль/л й утримував свої позиції на четверту добу (220,8 мкмоль/л).

В іншому випадку висока концентрація величини білірубину в пуповинній крові (69,0 мкмоль/л) була віддзеркаленням підвищеного вмісту HbF (290 г/л). Через шість годин після появи малюка на світ, при контрольному визначенні концентрації білірубину, він становив 71,3 мкмоль/л, а HbF - 264 г/л. На другу добу вміст білірубину відповідав

142,6 мкмоль/л, а концентрація HbF - 252 г/л. Описаний випадок свідчить про посилений гемоліз ембріонального HbF, величина якого була індивідуально високою (при нормі до 230 г/л), що могло свідчити про можливу вроджену гемоглобінпатію.

Білірубін є продуктом розпаду HbF, але визначення величини гематокриту та концентрації гемоглобіну не завжди допомагає у прогнозуванні тяжкої гіпербілірубінемії [9].

У матері з 0(I) Rh (+) групою крові народилося немовля з 0(I) Rh-негативним резусом, концентрація пуповинного білірубину становила 57,5 мкмоль/л, наступні два аналізи крові впродовж першої доби життя показали зростання цього показника: 89,7 та 119,6 мкмоль/л. Завдяки фототерапії, на другу добу життя, рівень білірубину було стабілізовано на величині 126,5 мкмоль/л, що відповідало протоколам проведення терапії новонароджених. Але при повторному контролі крові через дві доби, тобто на четверту добу життя немовляти, величина загального білірубину сягала 416,3 мкмоль/л. Знову після інтенсивної терапії патологічно високий показник вдалося знизити до 259,9 мкмоль/л і на момент виписки дитини з пологового будинку він відповідав 202,4 мкмоль/л (шоста доба життя). У жінки в анамнезі було три викидні.

Таким чином, ГХН може бути обумовлена несумісністю крові матері та плоду не тільки по одному, а й по декількох антигенах еритроцитарних систем одночасно. Окрім того, у 3% жінок еритроцити плоду проникають через плаценту вже в першому триместрі вагітності, а зі збільшенням терміну фізіологічної вагітності об'єм фетальної крові ембріону в кровотоці матері стрімко зростає, сягаючи 30-40 мл під час пологів.

Викладені факти говорять про необхідність індивідуального підходу до кожної вагітної з використанням гелевих технологій для ранньої діагностики ГХН, які є більш чутливими, ніж традиційне серотипування крові. Згідно літературних джерел для прогнозування розвитку тяжких форм ГХН, оцінка розвитку гіпербілірубінемії повинна бути проведена до народження дитини.

Перспективи подальших досліджень

Для діагностики розвитку гіпербілірубінемій, окрім визначення концентрації білірубину та широко розповсюджених клініко-біохімічних констант, необхідно проводити дослідження на:

-ізоімуни тіла за системою АВ0, Rh, окремими мінорними антигенами;

- проведення антиглобулінового тесту (direct antiglobulin tests (DAT)) у малюків з А(II) та В(III) групами крові, народжених від матерів з 0(I) [9, 20, 25];

- дефіцит ферментів (Г-6-ФД);

- рівень альбуміну крові (як забезпечення транспорту білірубину);

На сьогодні найбільш доступним методом для прогнозування гіпербілірубінемії є визначення загального білірубину крові уніфікованими лабораторними методами та транскутанний скринінг білірубину залежно від доби життя та гестаційного віку немовляти [4, 20].

Висновки

- оцінка можливого прояву гіпербілірубінемії повинна бути проведена до народження дитини;

- необхідно розмежовувати імунні та неімунні фактори розвитку ГХН;

- орієнтуватися на досвід загальноприйнятих скринінгових програм;

- проведення моніторингу концентрації загального білірубину;

- оцінка транскутанного білірубину;

- залучення додаткових клініко-біохімічних обстежень для оцінки метаболізму білірубину й прогнозу розвитку ГХН.

Література. 1. Айламазян Э.К., Павлова Н.Г. Изоиммунизация при беременности [Электронный ресурс] - С-Пб.: Эко-Вектор, 2012. - 180 с. - Режим доступа до книги: http://modernlib.ru/books/eduard_karpovich_aylamazyan/izozimmunizaciya_pri_beremennosti/read. 2. Безкаравайный Б.А. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у новорожденного с гемолитической болезнью / Б.А. Безкаравайный, Г.А. Соловьева // Здоровье ребенка. - 2010 - №4(25) [Электронный ресурс] - Режим доступа до журн.: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-13219/article-13258/>. 3. Групповые системы крови человека и гемотрансфузионные осложнения / [Виноградова И.Л., Гласко Е.Н, Ичаловская Т.А. и др.]; под. ред. М.А. Умной. - М.: Медицина, 1989. - 160 с. 4. Диагностика гипербилирубинемии и ее коррекция у новорожденных / В.М. Дудник, О.И. Изюмень, Н.М. Григурко и др. // Медицина и здравоохранение, серия "Світ медицини та біологія". - 2013. - Вип. № 3-1 (39). - С.101-103. 5. Дранник Г.Н., Дзизик Г.М. Генетические системы крови человека и болезни. - К.: Здоровье, 1990. - 200 с. 6. Траверсе Г.М. Особенности функциональной активности печени в неонатальном периоде у детей с внутриутробным инфицированием вирусами герпеса / Г.М. Траверсе, Нхал Муххамед // Врачебная практика - 2005. - № 3. - С. 9 - 12. 7. Чуриліна А.В. Аспекти етіопатогенезу кон'югаційних жовтяниць / А.В. Чуриліна, О.О. Глуховська // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2006. - № 4. - С. 51 - 54. 8. Bahareh E. Neonatal exchange transfusion for hyperbilirubinemia in Guilan (the north province of Iran): a 3-year experience / Bahareh Esfandiarpour, Hannan Ebrahimi, Morteza Fallah Karkan, Nastaran Farahmand, Mohammad Mehdi Karambin // The Turkish Journal of Pediatrics. - 2012. - № 54. - P. 626 - 631. [Электронный ресурс] - Режим доступа до журн.: http://turkishjournalpediatrics.org/pediatrics/pdf/pdf_TJP_1130.pdf. 9. Barrington K.J. Guidelines for detection, management and prevention of hyperbilirubinemia in term and late preterm newborn infants // K.J. Barrington, K. Sankaran // Paediatr Child Health. - 2007. - № 12 (Suppl B). - 1B-12B. [Электронный ресурс] - Режим доступа до журн.: <http://www.cps.ca/documents/position/hyperbilirubinemia-newborn>. 10. Bashawri

L. A Case of Haemolytic Disease of the Newborn Due to Maternal Anti-E and Anti-c / Layla Bashawri // Bahrain medical Bulletin. - 2007. - Vol. 29, № 4. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: http://bahrainmedicalbulletin.com/december_2007/hemolytic_disease_paper.pdf. 11. Bhutani V. K. Prevention of severe neonatal hyperbilirubinemia in healthy infants of 35 or more weeks of gestation: implementation of a systems-based approach / Vinod K. Bhutani, Lois Johnson // J. Pediatr. (Rio. J.). - 2007. - Vol. 83, № 4. - P. 289 - 293. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: http://www.scielo.br/pdf/jped/v83n4/en_v83n4a01.pdf. 12. Denney Phyllis A. Neonatal Hyperbilirubinemia / Phyllis A. Denney, Daniel K. Stevenson // N Eng. J. Med. - 2001. - P. 581-590. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM20010223440807>. 13. Haque K.M. An Unusual Case of ABO-Haemolytic Disease of the Newborn / K.M. Haque, M. Rahman // Bangladesh Medical Research Council Bulletin. - 2000. - № 26(2). - P.61 - 64. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11508073>. 14. Hemolytic Disease of the Newborn Caused by a High Titer Anti-Group B IgG From a Group A Mother / Wang M., Hays T., Ambruso D.R. [etc.] // Pediatric Blood & Cancer. - 2005. - №45(6). - P. 861 - 862. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: http://www.readcube.com/articles/10.1002%2Fpb.20503?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1. Ganiats Theodore G. Bilirubin Screening in Newborn: What Should We Do? / Theodore G. Ganiats // Am. Fam. Physician. - 2010. - № 82 (4). - P.336. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://www.aafp.org/afp/2010/0815/p336.html>. 16. Gourley G.R. A Controlled, Randomized, Double-Blind Trial of Prophylaxis Against Jaundice Among Breastfed Newborns / Glenn R. Gourley, Zhanhai Li, Bill L. Kreamer, Michael R. Kosorok // Pediatrics. - 2005. - Vol. 116, № 8. - P. 385-389. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://www.medmir.com/content/view/2622/95/>. 17. Knapp A. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infants 35 or More Weeks of Gestation / Alixandra A. Knapp, Danielle R. Metterville, John Patrick T. // Pediatrics. - 2004. - Vol. 114, № 1. - P. 297-316. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://pediatrics.aappublications.org/content/114/1/297.full>. 18. Kuzniewicz Michael. Interaction of hemolysis and hyperbilirubinemia on neurodevelopmental outcomes in the collaborative perinatal project / Michael Kuzniewicz, Thomas B. Newman // Pediatrics. - 2009. - Vol. 123. - № 3. - P. 1045-1050. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://www.medmir.com/content/view/2473/95/>. 19. Lauer Bryon J. Hyperbilirubinemia in the Newborn / Bryon J. Lauer, Nancy D. Spektor // Pediatrics in Review. - 2011. - Vol. 32. - № 8. - P. 341-349. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://pedsinreview.aappublications.org/content/32/8/341.extract#>. 20. Newman Tomas B. Universal Bilirubin Screening, Guidelines, and Evidences / Tomas B. Newman // Pediatrics. - 2009. - Vol. 124. - № 4. - P. 1199 - 1202. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://pediatrics.aappublications.org/content/124/4/1199.full.pdf>. 21. Newman Tomas B. Numbers needed to treat with phototherapy according to American Academy of Pediatrics guidelines / Tomas B. Newman et al. // Pediatrics. - 2009. - Vol. 123. - № 5. - P. 1352 - 1359. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://www.medmir.com/content/view/2523/95/>. 22. Porter Meredith L. Hyperbilirubinemia in Term Newborn / Meredith L. Porter, Beth L. Dennis // Am. Fam. Physician. - 2002. - № 65 (4). - P.599 - 607. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://www.aafp.org/afp/2002/0215/p599.html>. 23. Rosenthal P. Assessing

liver function and hyperbilirubinemia in the newborn / Philip Rosenthal // Clinical Chemistry. - 1997. - № 43:1. - P.228 - 234. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://www.clinchem.org/content/43/1/228.full.pdf#page=1&view=FitH>. 24. Tiker F. Early Onset Conjugated Hyperbilirubinemia in Newborn Infants / Filiz Tiker, Aylin Tarcan, Hasan Kilicdag, Bercan Guracan // Indian Journal of Pediatrics. - 2006. - V. 73. - P.409 - 411. 25. Tricalinos Thomas A. Systematic Review of Screening for Bilirubin Encephalopathy / Thomas A. Tricalinos, Mei Chung, Joseph Lau, Stanley Ip. // Pediatrics. - 2009. - Vol. 124. - № 4. - P. 1162 - 1171. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://pediatrics.aappublications.org/content/124/4/1162>. 26. Zecca E. Does Ibuprofen Increase Neonatal Hyperbilirubinemia? / Zecca E., Romagnoli G. et al // Pediatrics. - 2009. - V. 124. - № 4. - P. 480 - 484. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: <http://www.medmir.com/content/view/2622/95/>. 27. Veni D.V. Krishna. The Study on The Effect of gender on serum bilirubin Concentration in infants with neonatal hyperbilirubinemia / D.V. Krishna Veni // International Journal of Pharma and Bio Sciences (Int J Pharm Bio Sci). - 2013. - 1 № 4 (2). - P. B603 - B608. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: http://www.ijpbs.net/cms/php/upload/2290_pdf.pdf.

ЕЩЕ РАЗ К ВОПРОСУ О ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ НОВОРОЖДЕННЫХ

А.Г. Чернюх, В.Ф. Мыслицкий

Резюме. Проведен анализ атипичных форм ГБН на основе корреляции содержания билирубина в отношении суток жизни новорожденных с использованием дополнительных клинико-биохимических (гемоглобин, общий белок, глюкоза) и серологических групповых характеристик крови по данным литературы и собственных исследований.

Ключевые слова: групповые системы крови, новорожденные, ГБН, HbF, изоиммунизация, билирубин, активность Г-6-ФД, прямой антиглобулиновый тест.

ONCE AGAIN THE QUESTION OF HEMOLYTIC DISEASE OF THE NEWBORN

O.G. Chernyuh1, V.F. Myslickij

Abstract. The analysis of atypical forms of HDN based on correlation of bilirubin relatively days of life babies using additional clinical and biochemical (hemoglobin, total protein, glucose) and serological blood group characteristics according to the literature and our own research.

Key words: group blood system, baby, HDN, HbF, isoimmunizatsiya, bilirubin, activity of glucose-6-fosfatdehidranazy (G-6-PD), direct antyglobulinovyy test.

City clinical hospital №1, m. Chernivtsi,

Bukovinian State Medical University

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). - P.169-173.

Надійшла до редакції 20.10.2014

Рецензент – проф. Н.В. Пашковська

© О.Г. Чернюх, В.Ф. Мыслицкий, 2014

УДК 616.33-002.44:617.584

А.А. Авраменко

Николаевский Национальный
Университет им. В.А. Сухомлинского,
Центр прогрессивной медицины и
реабилитации "Rea+Med"

СЛУЧАЙ БЫСТРОГО ФОРМИРОВАНИЯ ЯЗВЫ ЛУКОВИЦЫ ДВЕНАДЦА- ТИПЕРСТНОЙ КИШКИ У БОЛЬНОГО ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

Ключевые слова: хронический
неатрофический гастрит,
повышение внутрижелудочного
давления, язва луковицы
двенадцатиперстной кишки.

Резюме. Был проанализирован случай быстрого развития язвы
луковицы двенадцатиперстной кишки у больного после перелома
костей голени левой нижней конечности. Было выяснено, что
язвенный процесс сформировался на 2-е сутки после того, как
пациент начал пользоваться костылями, что привело к по-
стоянному ритмичному напряжению мышц передней брюшной
стенки.

Взгляды на механизм язвообразования в последнее время стали меняться: была сформирована новая теория язвообразования - теория "едкого щелочного плевка" (аммиачно-щелочного повреждения) (Авраменко А.А., Гоженко А.И., 2007 г.). Согласно этой теории, повреждение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки происходит не соляной кислотой желудочного сока, а сконцентрированным в определенном участке слизистой водным раствором аммиака, в состав которого входит гидроксид аммония, образующийся из остаточного аммиака, производимого хеликобактерной инфекцией. Одним из факторов, приводящим к концентрации аммиака, является повышение внутрижелудочного давления [1]. В этом смысле будет интересен случай из практики, когда изменение походки больного после травмы привело к быстрому развитию язвы в луковице двенадцатиперстной кишки.

Больной Г., 34 года (по профессии - рабочий-каменщик), обратился 10.06.12 г. для обследования к врачу-гастроэнтерологу Центра прогрессивной медицины и реабилитации "Rea+Med" по поводу периодически появляющихся болей в эпигастриальной области.

При сборе анамнеза было выяснено, что раньше никаких жалоб со стороны желудочно-кишечного тракта больной не предъявлял. За 2 дня до появления болей пациент сломал обе лодыжки левой голени (неудачно соскочил со строительных лесов), по поводу чего обратился в травматологический пункт, где после проведения рентгенологического обследования больному была наложена гипсовая повязка. С первого дня после травмы пациент для передвижения стал использовать стандартные костыли. На 2-й день больной почувствовал тупую, ноющую боль в эпигастрии, по поводу чего и обратился к врачу-гастроэнтерологу.

Больному было проведено комплексное обследование (№ 123 от 10.06.12 г.), которое включало: пошаговую рН-метрию по методике Чернобрового В.Н.[3], эзофагогастроуденоскопию по общепринятой методике [6] и тестирование на хеликобактерную инфекцию (НР)(уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков), биопсийный материал для которых брался из четырех топографических зон желудка (средняя треть антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне) [7].

При проведении рН-метрии у больного уровень кислотности соответствовал нормацидности абсолютной. При проведении эзофагогастроуденоскопии в желудке была выявлена очаговая гиперемия и очаговая гипертрофия слизистой, в луковице двенадцатиперстной кишки по передней стенке - язва до 1,2 см в диаметре, с выраженным воспалительным валом; дно язвы было покрыто серым некрозом и фибрином; в постбульбарном отделе двенадцатиперстной кишки отмечались участки гипертрофии и гиперемии слизистой. При тестировании на НР хеликобактерная инфекция была выявлена во всех зонах в активной форме при степени обсеменения - (+++), что подтверждало наличие у больного хронического гастрита типа В.

Данный случай объясним с точки зрения стадийности развития хронического гастрита типа В и изменения нагрузки на мышцы брюшного пресса. У пациента присутствовала латентная форма пангастрита, когда НР-инфекция полностью заселила всю слизистую желудка, и, следовательно, в полости желудка постоянно скапливалось большое количество остаточного аммиака (ОА) [5]. Изменение походки больного (при ходьбе на костылях основная нагрузка ложится на мышцы плечевого пояса и брюшного пресса) привело к постоянному ритмичному повышению внутрибрюшного давления, которое,

по закону Паскаля, привело к ритмичному підвищенню і внутрішньодуоденального тиску [4]. Резкое підвищення концентрації ОА, которое возникло при этом, привело к формуванню на слизистой луковички дванадцятиперстної кишки в локальном месте підвищеної концентрації гідроксида амоніа і швидкому утворенню язвенного дефекта [2].

Литература. 1. Авраменко А. А. Хеликобактериоз / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко. - Николаев, "X-press полиграфия", 2007. - 336 с. 2. Авраменко А.А. К вопросу о стадийном изменении уровня обсемененности слизистой желудка НР-инфекцией, показателей внутримышечного давления и концентрации "остаточного" аммиака в полости желудка у больных язвенной болезнью 12-ти перстной кишки / А.А. Авраменко // Укр. науково-медичний молодіжний ж. - 2008. - № 3. - С.15-18. 3. Авраменко А.А. Частота выявления активных форм хеликобактерной инфекции и метаплазии по желудочному типу в дванадцятиперстной кишке у больных хроническим неатрофическим гастритом без язвенных поражений дуоденальной зоны / А.А. Авраменко // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 2 (76). - С. 19-26. 4. Авраменко А.О. Вплив фізичної вправи ЛФК "нахил вперед" на рівень внутрішньодуоденального тиску у хворих на хронічний гелікобактеріоз з різним ступенем обсеменіння слизової шлунку / А.О. Авраменко, Т.М. Яблонська // Медична реабілітація, курортологія, фізіотерапія. - 2012. - № 4. - С.55-56. 5. Авраменко А. А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) / Авраменко А. А., Гоженко А. И., Гойдык В. С. - Одесса, ООО "РА "АРТ-В", 2008. - 304с. 6. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / За ред. В.И. Кімаковича і В.І. Нікішаєва. - Львів: Видавництво Медицина Світу, 2008. - 208 с., іл. 7. 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.

ВИПАДОК ШВИДКОГО ФОРМУВАННЯ ВИРАЗКИ ЦИБУЛИНИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ У ХВОРОГО ПІСЛЯ ПЕРЕЛОМУ КІСТОК ГОМІЛКИ

А.О. Авраменко

Резюме. Було проаналізовано випадок швидкого розвитку виразки цибулини дванадцятипалої кишки у хворого після перелому кісток гомілки лівої нижньої кінцівки. Було з'ясовано, що виразковий процес сформувався на 2-у добу після того, як пацієнт почав користуватися милицями, що призвело до постійного ритмічного напрузі м'язів передньої черевної стінки.

Ключові слова: хронічний неатрофічний гастрит, підвищення внутрішньодуоденального тиску, виразка цибулини дванадцятипалої кишки.

THE CASE OF RAPID ULCER FORMATION OF THE DUODENAL BULB IN PATIENTS AFTER TIBIAL FRACTURES

A.A. Avramenko

Abstract. Case of rapid development of ulcer of the duodenal bulb in patient after fracture of leg bones of the left lower limb has been analyzed. The ulcerative process was found to be formed on the 2nd day when the patient began to use crutches, which led to a constant voltage rhythmic muscle of the anterior abdominal wall.

Key words: chronic non-atrophic gastritis, increased intragastric pressure, ulcer of the duodenal bulb.

Department of Physiology and Biochemistry of the Faculty of Biology

National University . VA Sukhomlinsky, Nikolaev.

Center for Progressive Medicine and Rehabilitation "Rea + Med"

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50).-P.174-175.

Надійшла до редакції 14.10.2014

Рецензент – проф. О.І.Федів

© А.А. Авраменко, 2014

УДК 616.379-008.64:616.832.522]-036.1-092

Р.П. Ляшук1,

І.В. Бойко2,

А.А. Ілюшина1

Буковинський державний медичний
університет, м.Чернівці1,
Чернівецький обласний
ендокринологічний центр2

КОМОРБІДНІСТЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ І БІЧНОГО АМІОТРОФІЧНОГО СКЛЕРОЗУ

Ключові слова: цукровий діабет,
поліневропатія, бічний аміотро-
фічний склероз, діагностика.

Резюме. У роботі наведені дані про етіопатогенез і діагностику бічного аміотрофічного склерозу. Описаний випадок поєднання цього захворювання у пацієнта з цукровим діабетом, ускладненим дистальною поліневропатією, що затрудняло діагностичний процес.

Цукровий діабет (ЦД) - поширене у світі ендокринне захворювання з ускладненнями якого, у першу чергу ангіополіневропатіями, стикаються лікарі практично всіх клінічних спеціальностей.

Бічний аміотрофічний склероз (БАС) - рідкісне невиліковне нейродегенеративне захворювання, за якого уражаються рухові нейрони спинного мозку, стовбура та кори головного мозку, що супроводжується паралічами та атрофією м'язів. Чоловіки хворіють частіше, ніж жінки [3, 6, 8]. БАС часто трапляється спорадично, у 90% випадків не пов'язаний зі спадковістю і немає даних щодо його зв'язку з будь-якими чинниками зовнішнього середовища. Решта 10% випадків - родинна форма, наявність котрої дослідники пов'язують із мутацією гена *Cu/Z*, що локалізується на 21-й хромосомі і відповідає за синтез ферменту супероксиддисмутази-1. У результаті цієї мутації синтезується мутантний білок із цитотоксичними властивостями, що призводить до розвитку патологічного процесу [5, 7].

Перші клінічні прояви БАС (м'язові посмикування, корчі, затерпність, слабкість у кінцівках) появляються тоді, коли більшість мотоневронів уже загинули. З часом хвороба прогресує, виникають утруднення мови, атрофія скелетних м'язів, спастичність, патологічні пірамідні рефлекси [1, 2, 4].

Наводимо наше спостереження. Хворий К., 49 років, знаходиться під спостереженням ендокринолога Чернівецького обласного ендокринологічного центру протягом 10-и років з приводу ЦД типу 2, середньої тяжкості, ускладненого дистальною поліневропатією. Терапевтичний статус без особливостей. Очне дно: діабетична ретинопатія. Вуглеводний обмін у стані компенсації: глікемічний профіль - 6,2 - 11,3 - 7,0 ммоль/л, гліколізований гемоглобін - 6,0% (норма до 5,6), С-пептид - 2,7 нг/мл (норма 0,5 - 3,2). Клінічні та біохімічні показники крові в межах норми. ЕКГ:

ритм синусовий, ЧСС - 78/хв., помірні дифузні зміни міокарда. УЗД органів черевної порожнини і щитоподібної залози - без особливостей. Пацієнт придержується дієти типу № 9, отримує метформін по 500 мг двічі/добу.

При неврологічному обстеженні, крім даних за дистальну симетричну сенсорно-моторну поліневропатію (парестезії і нічні болі в дистальних відділах нижніх кінцівок, симетричне порушення больової, температурної та глибокої чутливості, зниження колінних і відсутність ахілових рефлексів) виявлені утруднення мови, м'язові посмикування, слабкість у руках з атрофією м'язів, патологічні пірамідні ознаки. Це дало підставу запідозрити БАС. Для верифікації діагнозу проведені електронейроміографія (ЕНМГ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ).

ЕНМГ: виявлені фасцикуляції в м'язах верхніх кінцівок та ритм "частотола", а також зниження швидкості проведення збудження в нервах верхніх кінцівок на 80% і на 50% - у нервах нижніх кінцівок (від середньої нормальної величини). МРТ: двобічна атрофія та дегенерація кортикоспінальних шляхів спинного мозку на рівні С6Т6.

Наведені результати досліджень підтверджують наявність БАС у нашого пацієнта.

До призначеної антидіабетичної терапії включені: нейромідин 20 мг двічі/добу протягом 2 місяців, нуклео-ЦМФ 2,0 в/м'язово №8, тіогама-турбо 50 мл (600 мг) в/венно крапельно № 10 і в табл. по 600 мг/добу протягом 3 міс, мільгама 2,0 мл в/м'язово через день № 10. Загальний стан хворого стабілізувався. Обнадійливі результати очікуються від призначення рилу тека [7].

Таким чином, наведений випадок із лікарської практики є прикладом поєднання (коморбідності) двох патогенетично різних захворювань з ураженнями нервової системи, які клінічно маскували одне одного і обтяжували загальний стан пацієнта.

Література. 1. Боковой амиотрофический склероз. Руководство для врачей /Под ред. И.А.Завалишина. - М: ООО "ИИА Евразия+", 2007. - 447 с. 2. Локшина А.Б. Боковой амиотрофический склероз /А.Б.Локшина, И.В.Дамулин // Рос.мед.журн. - 2004. - № 24. - С.32-37. 3. Скворцова С.А. Современные представления об этиологии, патогенезе и лечении болезни двигательного нейрона / С.А.Скворцова, С.А.Лимборская, П.А.Сломинский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2003.-№103(11).-С.46-52. 4. Юзвенко Т.Ю. Бічний аміотрофічний склероз на тлі цукрового діабету / Т.Ю.Юзвенко // Клінічна ендокринологія та ендокрин. хірургія. - 2012. - №4 (41). -С.75 -78. 5. Amyotrophic lateral sclerosis /P.Lewis, Rowland, A/Neil [et al.] //N.Engl.J.Med. -2001. - Vol.344, №22.-P. 1688 - 1700. 6. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. /D.Majoor-Krakauer, P.J.Willems [et al.] // Clin.Genet. - 2003. - Vol.63(2). - P.83 - 101. 7. Therapeutic vaccine for acute and chronic motorneuron diseases: Implications for amyotrophic lateral sclerosis /D.N.Angelov, S.Waibel, O.Guntinas-Lichius [et al.] //Proc. Natl. Acad. Sci.USA. -2003. - Vol. 100(8) - 4790 - 4795. 8. Weydt P. Neuroinflammation in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis /P.Weydt, T.Moller //Neuroreport. - 2005. - Vol.25. - P.527 -531.

КОМОРБИДНОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА И БОКОВОГО АМИОТРОФИЧЕСКОГО СКЛЕРОЗА

Р.П.Ляшук, И.В.Бойко, А.А.Илюшина

Резюме. В работе приведены данные об этиопатогенезе

и диагностике бокового амиотрофического склероза. Описан случай комбинации этого заболевания у пациента с сахарным диабетом, осложненным дистальной полиневропатией, что затрудняло диагностический процесс.

Ключевые слова: сахарный диабет, полиневропатия, боковой амиотрофический склероз, диагностика.

COMORBIDITY OF DIABETES MELLITUS AND AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

R.P. Liashuk, I.V. Boyko, A. A. Iliushina

Abstract. This paper presents data on the etiopathogenesis and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. There was described the case of a combination of the disease in patient with diabetes mellitus complicated with distal polyneuropathy, which complicated the diagnostic process.

Key words: diabetes mellitus, neuropathy, lateral amyotrophic sclerosis, diagnosis.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Regional Centre for Endocrinology (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50).-P.176-177.

Надійшла до редакції 01.12.2014

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© Р.П. Ляшук, І.В. Бойко, А.А.Ілюшина, 2014

УДК 378.096:612:[378.4:61(477.85-25)] (091)

*Г.І. Ходоровський,**С.С. Ткачук,**В.І. Швець,**І.Р. Тимофійчук,**О.В. Ясінська,**С.Б. Семененко*Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціСТАНОВЛЕННЯ, РОЗВИТОК, СУЧАСНИЙ
СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ НАВЧАЛЬНО-
МЕТОДИЧНОЇ РОБОТИ КАФЕДРИ
ФІЗІОЛОГІЇ БУКОВИНСЬКОГО
ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО
УНІВЕРСИТЕТУ**Ключові слова:** навчально-
методична робота, методичне
забезпечення.**Резюме.** Упродовж усіх років у центрі уваги кафедри була навчально-методична робота. Кафедра постійно впроваджувала новітні принципи і технології навчального процесу в лекції та практичні заняття. Велика робота проведена викладачами кафедри по переходу на Болонську систему навчання. Розроблені методичні рекомендації студентам для практичних занять і самостійної роботи, методичні рекомендації для викладачів, постійно впроваджуються інноваційні методики навчання.

Навчально-методична робота є найважливішою складовою процесу підготовки спеціаліста у вищому медичному навчальному закладі, вона спрямована на створення умов підготовки медичних кадрів на основі комплексного підходу до вдосконалення змісту, організації й методів навчання.

Першу історичну сторінку кафедра нормальної фізіології Чернівецького медичного інституту перегорнула в листопаді 1944 року. Протягом першого навчального року обов'язки завідувача кафедри виконував Б.В. Андреев, а з вересня 1945 року для читання лекцій був запрошений завідувач кафедри фізіології тварини і людини Чернівецького університету доцент Д.А. Кочерга. З лютого 1946 до вересня 1952 року кафедрою завідував професор Я.П. Складар, який фактично створив кафедру. При ньому був організований віварій, операційна, заняття набули практичного характеру. З вересня 1952 по серпень 1954 року кафедрою завідував М.В. Семенов. У жовтні 1954 року завідувачем кафедри був обраний доктор біологічних наук, професор Я.Д. Кіршенблат. За період його керівництва (1954-1980) кафедра набувала потужного розвитку в усіх напрямках, поповнилася новою навчальною апаратурою, обладнанням, таблицями, розпочалася активна підготовка педагогічних кадрів, навчально-методичних матеріалів. Я.Д. Кіршенблат автор двох підручників: "Общая эндокринология" та "Практикум по эндокринологии". У 1980-1987, 1989-1990, 2000-2005 роках

кафедрою завідував доктор медичних наук, професор Г.І. Ходоровський, який продовжував розвивати та примножувати традиції, закладені Я.Д. Кіршенблатом, вдосконалювати методи організаційної, навчально-методичної та наукової роботи. Доцент В.І. Ясінський виконував обов'язки завідувача кафедри з 1987 по 1989 рік та з 1990 по 1997 роки, був талановитим методистом і зробив значний внесок у покращання навчального процесу на кафедрі. З 1997 по 2000 роки кафедрою завідував професор О.Л. Кухарчук. З 2005 року і по цей час кафедрою завідує професор С.С. Ткачук [3].

Ретроспективний аналіз становлення та розвитку навчально-методичної роботи на кафедрі фізіології переконливо демонструє роль завідувача кафедри в цій роботі, його досвід, науковий інтерес і здобутки, його авторитет серед науковців, педагогів вищої школи і громадськості [1,2,5,6].

Професор Яків Павлович Складар завідувач кафедрою нормальної фізіології, учень професора Ю.В. Фольборта вів наукові дослідження з фізіології травлення та вивчення умовних рефлексів. У навчальний процес були запроваджені кілька методів вивчення фізіології шлунково-кишкового тракту (З.В. Довгань, Н.П. Семен, А.П. Гречишкіна): фістульні методики на собаках (слинної залози, шлунка, тонкої кишки); вищої нервової діяльності у тварин і людини (камера вироблення умовних рефлексів у щурів, світло- та звуко-непроникна камера вироблення умовних рефлексів у людини). Ці методики забезпечували

проведення 6-7 практичних занять з різних розділів фізіології і проіснували майже до кінця ХХ століття. Їх значення в навчальному процесі важко переоцінити і сьогодні.

З приходом на кафедру д.біол. наук, професора Я.Д. Кіршенבלата, який мав ще і вищу медичну освіту та великий життєвий і науковий досвід роботи в Інституті акушерства і гінекології АМН СРСР (м. Ленінград) напрямок наукової роботи кафедри нормальної фізіології змінився на вивчення фізіології внутрішньої секреції, проблем нервової регуляції функцій ендокринних залоз. У результаті навчальний процес збагатився читанням трьох лекцій, проведенням кількох практичних занять з ендокринології і двома посібниками: "Общая эндокринология" (1965) і "Практикум по эндокринологии" (1969). У ті роки ці книги були єдиними в СРСР навчальними посібниками для студентів медичних ВНЗ і біологічних факультетів. На початку 60-тих років минулого століття в розвиток наукових досліджень з профілем фізіології нейроендокринної взаємодії на кафедрі була організована нейрофізіологічна лабораторія (Г.І. Ходоровський, Н.М. Малишенко, В.Ф. Мислицький), яка суттєво вплинула на навчально-методичну роботу кафедри і мала істотний вплив на подальший рівень навчального процесу. Стимулювала викладачів до розширення і поглиблення знань з електрофізіології, створила для студентів нові можливості для оволодіння знаннями з фізіології людини. Зазначене проявилось в проведенні нових практичних занять із загальної фізіології (біоелектричні струми спокою і дії), кровообігу (осцилографія і плетизмографія в людини і в щура), центральної нервової системи (електроенцефалографія, стереотаксична техніка із вживленням мікроелектродів у структури головного мозку з метою їх стимуляції чи руйнації), дихальної системи (пневмографія, спірометрія), обміну речовин і енергії (спірометабографія). Впровадженню зазначених практичних занять в навчальний процес сприяли наукові дисертаційні дослідження, які виконувалися В.Ф. Мислицьким, В.І. Ясінським і Н.М. Малишенко. Функціонування електрофізіологічної лабораторії створила можливість поповнити практичні з розділу "Інтегративна фізіологія" (одночасний запис на електроенцефалографі ЕЕГ, ЕКГ і пневмограми; запис біоритмів мозку у вільній поведінці щура із вживленими в головний мозок електродами під'єднаними до радіопередавача, зафіксованими на спині щура) [3].

У 80-і роки ХХ століття навчально-методична робота кафедри нормальної фізіології поповнилася

новими можливостями. Був створений електро-механічний пристрій (прообраз комп'ютера), який задавав студенту запитання і оцінював його відповідь. Такими пристроями була оснащена окрема класна кімната. Перелік практичних занять на людині поповнився рефлексометрією. Створений на кафедрі унікальний електронний прилад на рівні винаходу рефлексометр (Г.І. Ходоровський), фіксував на табло цифрової індикації 4 характеристики сухожильного рефлексу (колінного, ахілового). МОЗ України прийняло рішення про промислове виробництво рефлексометра. Один із таких приладів функціонує на кафедрі до цього часу. Лекційний курс будувався на принципі графологічних структур, що давало студенту можливість бачити з початку лекції її структуру, послідовність і зв'язки окремих елементів лекції.

У 1981 році на Всесоюзній нараді завідувачів кафедр нормальної фізіології в Суздалі було запропоновано (В.Г. Зілов - Перший Московський медінститут, Г.І. Ходоровський - Чернівецький медичний інститут) ввести до Державної програми з фізіології 4 години лекційного курсу по фізіології репродукції людини. Пропозиція була схвалена всіма учасниками наради. Народа також ухвалила список авторів з написання підручника і посібників з нормальної фізіології, а також склад союзнаї проблемної комісії СРСР з нормальної фізіології, до яких був включений завідувач кафедри фізіології Чернівецького медичного інституту (Г.І. Ходоровський). Наступне засідання Союзної проблемної комісії відбулася на кафедрі фізіології ЧМІ. У порядку дня якої було питання "Вивчення досвіду навчально-методичної роботи викладання розділу з фізіології ендокринних залоз в ЧМІ". У 1988 році видавництвом "Медицина" (Москва) були опубліковані книги за співавторства Г.І. Ходоровського: "Руководство к практическим занятиям по физиологии", "Физиология плода и детей".

У 90-х роках ХХ століття почала суттєво мінятися методологія і методика викладання і вивчення студентами фізіології людини. До цього спонукало два суттєвих процеси глобального масштабу. По-перше, стрімке впровадження засобів електроніки в життя людини, узагалі, і в навчальний процес, зокрема. По-друге, рух людства по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Європейська конвенція. Страсбург, 1986). Фізіологія практично почала втрачати свою класичну сутність, як експериментальна наука [3].

У даний час на кафедрі працюють три профе-

сори (д.мед.н. С.С. Ткачук -завідувач кафедри, д.мед.н. Г.І. Ходоровський, д.біол.н. В.І. Швець), чотири доценти (С.І. Анохіна, О.В. Кузнецова, І.Р. Тимофійчук, О.В. Ясінська), 5 асистентів: Гордієнко В.В., В.О. Куровська, М.А. Повар, Т.П. Савчук, С.Б. Семененко. Викладачі кафедри навчають фізіології студентів чотирьох факультетів зі спеціальностей: "Лікувальна справа", "Педіатрія", "Медична психологія", "Клінічна фармація", "Стоматологія", "Медична сестра (бакалавр)", "Лабораторна діагностика".

Навчально-методична робота на кафедрі фізіології в організаційному аспекті виконується загалом за відповідними програмами. Робочі навчальні програми кафедри складені на основі Державної програм з фізіології для студентів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації МОЗ України 2006 року (співавтор Г.І. Ходоровський) для студентів лікувального факультету та програми для студентів стоматологічного факультету 2010 року, а також тимчасової програми з нормальної фізіології для студентів вищого фармацевтичного навчального закладу та фармацевтичних факультетів вищих медичних навчальних закладів III-IV рівнів акредитації МОЗ України 2008 року.

Кафедра продовжує впроваджувати новітні принципи і технології навчального процесу в лекції та практичні заняття. Останнє десятиліття ознаменувалося значними змінами і реформами в системі вищої медичної освіти усього світу, України і, звичайно у стінах Буковинського державного медичного університету. Вхідження до Європейського освітянського простору, впровадження кредитно-модульної системи створили умови оперативного управління навчальним процесом, спонукає студентів до постійної самостійної навчальної праці і робить її посилюююю, забезпечує повний контроль за станом засвоєння знань кожним студентом. Разом з тим модульна технологія навчання поставила перед викладачами кафедри фізіології багато запитань. Адже навчання за модулями, використання системи залікових одиниць вимагало значних змін в організації навчального процесу: в реконструктуризації змісту фізіології та в оцінці знань студентів. Тому центральне місце в роботі кафедри відведено якісному методичному забезпеченню навчального процесу, яке б забезпечувало максимальний розвиток пізнавальної діяльності студентів і процесу мислення, виховувало в них активну життєву позицію [2,3,5,7].

Викладачами кафедри проведена велика робота по переходу на Болонську систему

навчання. Співробітниками розроблені робочі навчальні програми, методичні рекомендації до практичних занять і самостійної роботи студентів, методичні рекомендації для викладачів. Кожен викладач закріплений за конкретним розділом фізіології і готує методичні вказівки і розробки для викладачів і студентів з усіх спеціальностей. Постійно ведеться робота по поповненню бази тестових завдань для перевірки проміжного та кінцевого рівня знань, у тому числі для бази даних державних кваліфікаційних іспитів КРОК-1. Кафедра веде роботу з дистанційного навчання студентів, яка набула в Буковинському державному медичному університеті потужного розвитку і значно покращила рівень підготовки до практичних занять з фізіології. Сервер дистанційного навчання включає електронні ресурси: конспект лекцій, методичні вказівки, відео - і аудіоматеріали, презентації, набір тестів за темою заняття.

Науково-технічний прогрес породив протиріччя між зростаючими обсягами наукової інформації і обмеженими термінами підготовки фахівців, а також лімітом психофізіологічних можливостей студентів. Для розв'язання такого протиріччя був практично єдиний шлях - інтенсифікація навчального процесу за рахунок переносу акценту на самостійну роботу студентів. Це вимагало нових підходів до організації навчально-виховного процесу. Його базовою складовою стали рівень сучасної науки, новітні методики, впровадження інноваційних методик викладання. Важливою складовою, якій підпорядкований процес навчання на кафедрі фізіології, є формування інтересу до спеціальності лікаря, наполягання на тому, що знання фізіології людини створює основу формування клінічного мислення [1,4,5].

На кафедрі вдало поєднуються як теоретичний контроль знань студентів, так і набуття студентами практичних навичок, особливо тих, що використовуються в клініці. Ми вважаємо, що саме практичні роботи з фізіології є першою сходинкою, яка вводить студента у світ клінічної медицини, дозволяє відчувати вагомість теоретичних знань, безпосереднє прикладне значення їх у клініці. Так практичні навички з розділів "Фізіологія крові", "Фізіологія кровообігу", "Фізіологія дихання", "Фізіологія сенсорних систем" передбачають самостійне проведення аналізу донорської крові, перкусії границь серця, топографічної і порівняльної перкусії легень, аускультатії легень та тонів серця, визначення гостроти і поля зору, гостроти слуху та інші; їх студенти засвоюють один на одному. Ознайомлення з електроенцефалографією, мастікаціографією,

гнатодинамометрією, комп'ютерною томографією носить лише теоретичний характер. Засвоєння даних тем покращується за рахунок демонстрації відеофільмів.

На сьогоднішній день найдоцільніше - удосконалювати освітнє законодавство і створювати якісні, інформативні і дешеві підручники і посібники [2,8]. Колективом авторів кафедри фізіології виданий посібник "Фізіологія в тестах", навчально-методичний посібник "Нормальна фізіологія" для студентів зі спеціальності клінічна фармація, посібник "Фізіологія" (за редакцією Г.І. Ходоровського, С.С. Ткачук, В.І. Швеця)- для студентів зі спеціальності лікувальна справа, "Основи психофізіології" (Н.С. Карвацька, Г.І. Ходоровський, В.І. Ясінський, В.І. Швець), "Психофізіологія" (Н.С. Карвацька, Г.І. Ходоровський), "Основи імунології" (співавтор С.С. Ткачук), "Структурований довідник з біології" (співавтор С.С. Ткачук), "Практикум з нейрофізіології і ендокринології" для англomовних студентів (Г.І. Ходоровський), "Англійська мова для медиків" (співавтор Г.І. Ходоровський). Усі наведені книги рекомендовані до друку ЦМК МОЗ України для студентів медичних ВНЗ IV рівня акредитації.

Як і будь яка технологія навчання, кредитно-модульна система пропонує свої підходи до контролю та оцінювання знань студентів. У даній системі кожен викладач відчув переваги контролю рівня знань, на відміну від традиційної системи, де оцінювання носило епізодичний характер. Використання різноманітних форм контролю протягом практичного заняття створює мотивацію для студентів до систематичної навчальної праці. Вивчення дисципліни по модулях полегшує засвоєння матеріалу, не створює великий масив навчального матеріалу, як це було перед екзаменом, і усуває проблему "миттєвих знань". Контроль теоретичних знань здійснюється індивідуальним усним, письмовим опитуванням, вирішенням тестових завдань та типових задач різного рівня складності. Контроль практичних навичок проводиться лише індивідуально [4,6,7].

Досягти успіху у вирішенні проблем сучасної стоматології, фармації, лікарської справи можна лише досконало вивчаючи фізіологічні основи, що значною мірою залежить від підготовки медичних фахівців та організації практично-орієнтованому навчанню у студентів стоматологічного та фармацевтичного факультетів.

Наприклад, викладення фізіології для студентів стоматологічного факультету спрямоване на більш детальний розгляд фізіологічних особ-

ливостей щелепно-лицевої ділянки. До робочої навчальної програми з фізіології включені практичні питання сучасної стоматології. Так, у розділі "Фізіологія збудливих тканин", акцентовано увагу на особливостях збудливості нервів та м'язів голови, жувальної мускулатури, використання електрофорезу в основі якого лежить явище фізіологічного електротону, електроодонтодіагностиці, явищі гальванізму та мастікаціографії. У розділі "Фізіологія центральної нервової системи та сенсорних систем" приділена увага дослідженню ролі дистантних та контактних аналізаторів в процесах жування і слиновиділення, та сенсорних функцій ротової порожнини. "Фізіологія залоз внутрішньої секреції" акцентує увагу на ролі гормонів у забезпеченні росту та розвитку зубощелепної системи, а також на впливі стресорних чинників та активацію симпатoadреналової системи, що в умовах сьогодення набуває особливої актуальності. У розділі "Фізіологія крові" описана роль лейкоцитів у захисних функціях порожнини рота; кровотечі, які виникають після операцій видалення зуба, тощо. "Фізіологія системи кровообігу" приділяє найбільшу увагу питанням регуляції тонуусу судин у щелепно-лицевій ділянці, мікроциркуляції в кістковій тканині і пародонті та методам дослідження функціонального стану судин щелепно-лицевої ділянки. "Фізіологія дихання", крім загальних питань, включає особливості мовного дихання, порушення мови, причиною яких можуть бути зубощелепні аномалії тощо. У розділі "Фізіологія травлення" включені питання, які розглядають ендоекологічний стан ротової порожнини, антикарієсні властивості слини, ротової рідини, жувальні проби. "Фізіологія обміну речовин, енергії, терморегуляції, виділення" описує вплив харчового раціону на ендоекологічний стан порожнини рота, видільну функцію слинних залоз та роль реабсорбції в стані зубощелепної системи.

Робоча навчальна програма і відповідне методичне забезпечення студентів фармацевтичного факультету приділяє більш детальну увагу вивченню механізмів передачі збудження через хімічний синапс, процесам збудження і гальмування в ЦНС, вивченню фізіологічної дії гормонів, фізіологічним основам дії вегетотропних речовин, механізмам дії ферментів шлунковокишкового тракту. Знання даних процесів полегшує розуміння впливу фармакологічних препаратів на організм людини.

У студентів педіатричного факультету методичні вказівки і розробки включають питання і теоретичну інформацію про особливості фізіологічного функціонування дитячого організму.

Робоча навчальна програма і методичне забезпечення для студентів за спеціальністю лабораторна діагностика більш детально розглядає діагностичні і лабораторні методи, які застосовуються в сучасній клінічній медицині. Лекції, побудовані за проблемним принципом, які читають професори та доценти кафедри, супроводжуються використанням мультимедійного та інтерактивного обладнання.

Вважаємо, що важливим фактором подальшого підвищення якості підготовки фахівців є раціональна організація навчального процесу і, в першу чергу, наявність оптимальних навчальних планів, відповідних програм з фізіології та, особливо, привиття студентам навичок самостійного набуття знань. Формування інформаційно-технологічного суспільства потребує вкладення значних фінансових ресурсів в навчальний процес як зі сторони держави так і зі сторони тих хто навчається, докорінних змін в соціально-економічному і духовному розвитку держави, які в сукупності будуть формувати лікаря нової генерації. Реалізація цього стратегічного завдання зумовлена також глибинними змінами в системі й структурі вищої освіти та необхідністю інтеграції національної освіти в європейський освітній простір.

Література. 1. Бойко А. Проблеми розвитку української освіти в умовах євроінтеграції / А.Бойко // Вища освіта України.-2008.-№2.-С.34-39. 2.Буряк В.І. Самостійна робота як системоутворюючий елемент навчальної діяльності студентів / В.І. Буряк // Вища школа - 2008 - №5. -С. 17-24. 3.Буковинська державна медична академія: становлення, перспективи розвитку /В.П. Пішак, М.Ю. Коломоєць, І.Й Сидорчук, Н.І. Зорій, Ю.Т. Ахтемійчук та ін.// Чернівці, 2004. - 225с. 4.Вакарчук І.О. Вища освіта України - Європейський вимір. Стан, проблеми, перспективи / І.О. Вакарчук // Вища школа - 2008. - №3.-С. 13-18. 5. Василь Кремень Освіта і наука України / В. Кремень. - Київ, 2004. -196с. Вища освіта України - Європейський вимір: стан, проблеми, перспективи / Матеріали до підсумкової колегії Міністерства освіти і науки України від 21 березня 2008 року // Вища школа. - 2008. - №4. -С 91-110. 6.Впровадження принципів доказової медицини в підготовці лікаря загальної практики / А.Поляков, Л.Ковальчук, С. Андрієвська // Вища школа. - 2008. - №3. - С 49-52. 7.Дорошенко О.О. Інтерактивні методи навчання, як засіб удосконалення практичних занять з дисципліни "Неврологія" в умовах кредитно-модульної системи / Дорошенко О.О. // Гал. лікар. вісник.- 2012. -Т.13,

№3.-С.66-67. 8.Забезпеченість вищих медичних закладів МОЗ України навчальною книгою (1997-2005рр.) // І.С Вітенко, О.П. Волосовець, І.В. Мельник та ін.-Київ, 2006.-100с.

СТАНОВЛЕНИЕ, РАЗВИТИЕ, СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКОЙ РАБОТЫ КАФЕДРЫ ФИЗИОЛОГИИ БУКОВИНСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА.

Г.И. Ходоровский, С.С. Ткачук, В.И. Швець, И.Р. Тимофійчук, Е.В. Ясинская, С.Б. Семененко

Резюме. В течение всех лет в центре внимания кафедры была учебно-методическая работа. Кафедра постоянно внедряла новейшие принципы и технологии учебного процесса в лекции и практические занятия. Большая работа проведена преподавателями кафедры при переходе на Болонскую систему обучения. Разработаны методические рекомендации студентам для практических занятий и самостоятельной работы, методические рекомендации для преподавателей, постоянно внедряются инновационные методики обучения.

Ключевые слова: учебно-методическая работа, методическое обеспечение.

FORMATION, DEVELOPMENT, CURRENT STATE AND DEVELOPMENT PROSPECTS OF THE EDUCATIONAL-METHODICAL WORK OF THE DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY OF BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

G.I. Khodorovskiy, S.S. Tkachuk, V.I. Shvets, I.R. Tymofijchuk, O.V. Yasinska, S.B. Semenenko

Abstract. During all the years the focus of the Department was the educational and methodical work. The Department is constantly introducing the latest principles and technologies of educational process in lectures and practical training. Much work has been done by teachers of the Department during the transition to the Bologna system of education. Methodical recommendations for students' practical training and independent work, have been developed methodical recommendations for teachers, are constantly introduced.

Key words: educational and methodical work, methodological support.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2014. - Vol.13, №4 (50). -P.178-182.

Надійшла до редакції 01.10.2014

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© Г.І. Ходоровський, С.С. Ткачук, В.І. Швець, І.Р. Тимофійчук, О.В. Ясинська, С.Б. Семененко, 2014



ПАМ'ЯТЬ ПРО НЕЗАБУТНЬОГО УЧИТЕЛЯ

Виповнилося 120 років від дня народження фундатора і патріарха Буковинської морфології, нашого учителя, доктора медичних наук професора Туркевича Миколи Гервасійовича.

Туркевич Микола Гервасійович народився 21 жовтня 1894 року (за старим стилем 8 жовтня) в селі Лотеніка, Холмської губернії (зараз це територія сучасної Польщі). Про це свідчить запис у метричній книзі св. Успенської церкви, підписаний вельми поважними особами: керуючим державним майном Родомської, Келецької, Люблінської і Сходлецької губерній М.І.Василевським і бабусею новонародженого - Є.Т.Іваненко.

І тато Гервасій Павлович і мама Єлизавета Сімеонівна були добре освіченими і інтелігентними особистостями. Вони одружилися в 1890 році і тільки смерть розлучила їх у 1936 році. У них народилося шестеро дітей: Борис, Микола, Анатолій, Юрій, Олександр і Ніна. Старший брат Борис Гервасійович став доктором медичних наук, професором-анатомом. Менші брати Анатолій, Юрій і Олександр загинули під час громадянської війни, а Ніна вмерла від іспанки, коли їй було 15 років.

Микола Гервасійович навчався в Холмській гімназії, де він захоплювався біологією, фізикою, старанно вивчав мови. Тоді, в гімназії, він почав малювати. Спочатку робив замальовки олівцем своїх викладачів. Мало хто із людей старшого покоління може похвалитися, що він пам'ятає своїх учителів, а тут є зображення всіх, хто викладав у Миколи Гервасійовича. Згодом він став малювати олією і аквареллю. Його картини збереглися до сьогодні. Робив дерев'яні скульптури. У той же час він почав займатися спеціальною фізкультурою за популярною на той час методикою. Збереглися його записи про обміри тіла, як дані контролю дії фізичних вправ. Останній запис зроблено в листопаді 1915 року: зріст 175

см, вага 165 фунтів, об'єм грудної клітини 90 см.

У 1916 році, за прикладом старшого брата Бориса, він вступає на медичний факультет Донського університету. З першого курсу Микола Гервасійович захопився анатомією. Під керівництвом завідувача кафедри анатомії професора К.З. Яцури, який був автором двох підручників з анатомії людини, Микола Гервасійович досяг чималих успіхів в оволодінні методиками анатомічних досліджень. На його працьовитість, здібності і завзятість звернуло увагу керівництво кафедри і його, студента 4-го курсу, залучили на посаду викладача кафедри анатомії людини, де він і працював до закінчення університету. Тут він познайомився з майбутньою дружиною Розою Рувимівною Соркіною, яка була надзвичайно привабливою жінкою. Донька багатого єврея-міщанина, вона народилася і виросла в Бобруйську, закінчила гімназію в Тарту, проходила жіночі медичні курси у Відні. Її родина, із старовинними отродоксальними устоями, не дозволяла вийти їй заміж за росіянина. Роза Рувимівна зробила свій вибір і одружилася з Миколою Гервасійовичем 13 жовтня 1920 року. Батько, Рувим Нохімович, так і не вибачив її, не запросив додому, ніколи не бачив свого зятя, а мати, Мера Соломонівна, потай листувалася з донькою на ідіш.

Молода сім'я часто голодувала, часи були важкі. Заробляли гроші чергуваннями біля ліжка важкохворих, їхали в села, де вирували епідемії тифу і поліомієліту. Здоров'я похитнулося і після закінчення університету, Микола Гервасійович відхиляє запропоноване працевлаштування на кафедрі і везе молоду дружину в теплі краї, в Азербайджан. Тут у високогірних селах Тауз, Куці, Халдан вони були єдиними лікарями. Микола Гервасійович виконує хірургічні втручання (катакрати, ампутації кінцівок), займається терапією та неврологією. З теплотою згадував він ті роки,

простоту пацієнтів і повагу до нього, як до лікаря. Тут, в Куцах 24 квітня 1923 року, народилася їх донька, Людмила Миколаївна, а через рік, в 1925 році, сім'я переїздить в місто Житомир, де М.Г.Туркевич створює і очолює електроводолікарню. Вона існує і сьогодні і носить ім'я свого засновника.

З 1931 року починається стрімкий науковий ріст Миколи Гервасійовича. Його науковим керівником стає Сергій Іванович Лебьодкін. Тут він знайомиться і разом працює з такими відомими вченими як академік Білоруської академії наук Д.М.Голуб і академік Латвійської академії наук П.Я.Герке.



М.Г.Туркевич серед співробітників Житомирської водолікарні. 1927 р.

Саме в цей час Микола Гервасійович закінчив роботу з вивчення розвитку головного мозку, матеріали якої були опубліковані в ряді статей німецьких наукових журналів.

За сукупність наукових праць в ті складні часи М.Г.Туркевичу без офіційного захисту було присуджено вчений ступінь кандидата медичних наук.

Старший брат Борис Гервасійович Туркевич на той час очолював кафедру нормальної анатомії в Узбецькому державному університеті в місті Самарканд і коли звільнилася посада доцента, він запросив Миколу Гервасійовича переїхати в Самарканд, що той і зробив. Спочатку

працював на кафедрі нормальної анатомії, а потім і топографічної анатомії, паралельно продовжуючи займатися розробкою питань еволюційної ембріології. Він друкує цілу низку фундаментальних статей у Німеччині. Особливу увагу було приділено вивченню структурно-функціональної організації субкомісурального органа, спеціалізованого органа стінки IV шлуночка, після припущення про його участь в нейроендокринній регуляції. Вивчаючи "епифизарную область крыши промежуточного мозга человека", М.Г.Туркевич у 1933 році вперше зробив опис нової анатомічної структури - прекомісурального органа.



М.Г.Туркевич за науковою роботою у м.Самарканді. 1933 р.

В 1934 році проф. С.І. Лебьодкін очолив відділ морфології людини інституту імені П.Ф. Лесгафта, відомий вчений-анатом, перу якого належить витончена формула суті анатомії: "Вскривайте ножом - рассекайте мыслью", який запрошує в 1935 році М.Г. Туркевича на посаду старшого наукового співробітника цього інституту, а з вересня 1936 і на посаду доцента кафедри анатомії III Ленінградського медичного інституту, де він займається викладацькою діяльністю. За досить короткий відрізок часу з'являється цілий ряд

фундаментальних статей по морфології циркумвентрикулярної системи мозку ссавців і людини. Серед них "Развитие Сильвиева водопровода у человека" (1935 р.), "Ядра Сильвиева водопровода у человека" (1936 р.), "Развитие Сильвиева водопровода у зародыша быка" (1936 р.), "Анатомическое строение Сильвиева водопровода у человека" (1936 р.), "Особенности строения эпендимы водопровода у дикобраза" (1937 р.).

Наприкінці 1936 року, після перевodu С.І. Ле-



М.Г. Туркевич, Д.М. Голуб, П.Я. Герке. 1937 р.

бьодкіна на роботу в педагогічний інститут, відділ морфології людини інституту імені П.Ф. Лесгафта в м. Ленінграді очолює Микола Гервасійович. 27 жовтня 1937 року він блискуче захищає докторську дисертацію "Развитие эпифизарной области крыши промежуточного мозга у человека и некоторых млекопитающих".

Призов на війну з білофінами в 1938-1940 р. на

деякий час перериває наукову діяльність М.Г. Туркевича. Його демобілізували і перевели на посаду доцента кафедри анатомії Військово-морської медичної академії, яку очолював видатний анатом Борис Олексійович Долго-Сабуров.

Все закінчилося 5 жовтня 1943 року... Арешт, безвинне звинувачення в шпигунстві, відоме "Ленінградське дело". Його засудили до 10

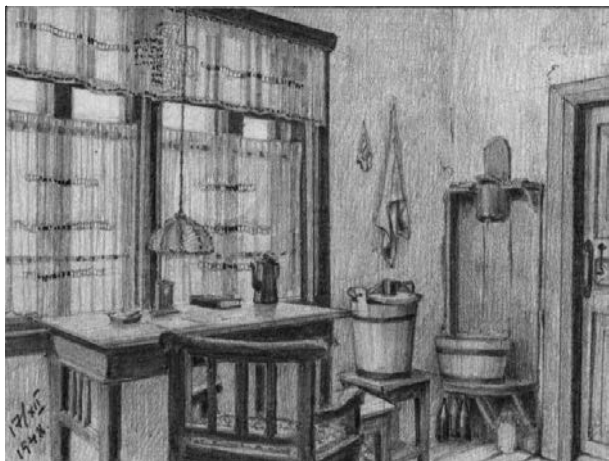


Проф. С.І. Лебьодкін та проф. М.Г. Туркевич з групою студентів. Ленінград 1939 р.

років тюремного ув'язнення з наступним безтерміновим засланням. Він мало розповідав про знущання і негаразди. Згадував тільки людей, сляво світової інтелігенції, з якими він познайомився в таборах і потім зберіг цю дружбу на все життя.

На півночі, в м. Каргополі, в загоні загального режиму, він продовжує працювати лікарем. (Врятував життя дружини начальника табору, діагностувавши вчасно "внематочную беременность" і користувався наданою можливістю вільно пересуватися в межах табору). Через кілька років його перевели в м.Інту, в табір посиленого режиму для політичних в'язнів. Миколу Гервасійовича призначили завідувачем і єдиним лікарем психіатричного відділення лікарні. У відділення категорично заборонялося входити навіть охоронцям і це давало можливість йому госпіталізувати вмираючих від голоду людей. Багатьом це врятувало життя.

Збереглися малюнки того часу (фотографувати було категорично заборонено). Микола Гервасійович посилено вивчає англійську мову,



Кабінет лікаря М.Г.Туркевича. Олівець. м. Інта 1948 р.

Тут, у Чернівцях, він багато працює. Вивчення ембріогенезу заднього мозку людини закінчилося новим відкриттям в "IV желудочке", у місці відходження епітеліальної плівки "сосудистого сплетения". У 1957 році в роботі "Еще об одном эмбриональном органе головного мозга человека" він описав анатомічну структуру під назвою "Орган IV мозгового желудочка".

Своє захоплення ембріологічними дослідженнями Микола Гервасійович передає своїм учням і співробітникам, створює першу на Буковині школу анатомів-ембріологів. Тут, на вулиці Українській, що в м. Чернівці в 1958 році зібралася вся родина Миколи Гервасійовича: мама - Катерина Миколаївна Туркевич, донька - Людмила Миколаївна, зять - Яценко Георгій Іванович, онуки На-

перекладає, складає словник повсякденних висловів на англійській мові. Спілкується з видатними людьми того часу, які теж були політв'язнями.

У січні 1953 року Миколу Гервасійовича відправляють у заслання в село Возвишенка, Булаєвського району, Петропавловської області, з обов'язковою реєстрацією в міліції та з обмеженням в пересуванні. Дружина і мама Миколи Гервасійовича залишають квартиру в Ленінграді і перебираються в Возвишенку. Там вони працюють лікарями.

Після смерті Сталіна родичі в Москві, брат Розі Рувімовни, Семен Рувімович Соркін, починає клопотати про перегляд справи, і 21 вересня 1954 року М.Г. Туркевича було реабілітовано.

18 серпня 1956 року Микола Гервасійович був обраний за конкурсом на посаду завідуючого кафедрою анатомії людини Чернівецького медичного інституту (яку очолював до 1970 року). В 1957 році йому присвоєно вчене звання професора по кафедрі "нормальної анатомії".



Крайня північ. м.Каргополь. Автопортрет. Олівець. 1944 р.

талія Георгіївна і Тетяна Георгіївна Яценко.

Професор М.Г.Туркевич читає лекції, на які окрім студентів ходять і асистенти кафедри, веде наукову діяльність.

В 1963 році виходить фундаментальна робота "Эмбриональное развитие сосудистых сплетений IV мозгового желудочка и губчатого органа у человека", а в 1964 році - "Изолинейная конструкция на наклонной плоскости", тоді ж вийшла велика стаття "В.Н.Тонков. Учебник нормальной анатомии человека", де дуже ретельно було проаналізовані всі неточності і приведені всі необхідні доповнення до цього популярного підручника з анатомії людини.

У 1967 році побачила світ монографія Миколи Гервасійовича "Реконструкция микроскопических



Военная Коллегия
Верховного Суда
Союза ССР

30 июля 1955 г.

№ 2н-9495-44

Москва, ул. Воровского, д. 13.

Форма № 30

С П Р А В К А

Дело по обвинению Туркевича Николая Гервасиевича пересмотрено Военной Коллегией Верховного Суда СССР 2 июля 1955 года.

Приговор военного трибунала войск НКВД Ленинградского округа и обороны тыла Ленинградского фронта от 27 ноября 1943 г. в отношении Туркевича Н.Г. и определение Военной Коллегии Верховного Суда СССР от 21 сентября 1944 года по вновь открывшимся обстоятельствам отменены и дело о нем за отсутствием состава преступления прекращено. Также Туркевич Н.Г. из ссылки освобожден.



Секретарь приемной Военной Коллегии
Верховного Суда СССР
Полковник ЮСТИЦИИ

[Handwritten signature]

/ГРИГОРЧУК/

КВ

Документ про реабілітацію М.Г.Туркевича. 1955 р.

объектов по гистологическим срезам", в якій було систематизовані всі відомі методи реконструкції з корективами і приведений ряд нових способів. Ця книга відразу ж стала настільною для науковців при проведенні морфологічних досліджень.

У 1971 році Микола Гервасійович вийшов на пенсію. Залишилися роботи, які так і не побачили світ: "Некоторые мысли по вопросу о норме в анатомии", "К вопросу о территориальных компромиссах в процессе органогенеза",

"Изолинейная стереоскопическая реконструкция на вертикальную плоскость", "Некоторые мысли старого профессора анатомии мединститута по поводу изложения предмета", незакінчений лист зі спогадами про Сергія Івановича Лебьокіна.

Микола Гервасійович завжди багато уваги приділяв культурі і чистоті мовлення. Не лінувався зайвий раз подивитися в словник, як ставити наголос, або правильно перекласти. Виписував цікаві факти з фізики, географії,



Колектив кафедри анатомії людини Чернівецького медичного інституту. Зліва направо Т.В. Князева, М.М. Козуб, Г.Г. Фішер, А.А. Влюшина., М.Г.Туркевич, Малішевська В.А., В.М. Круцяк, К.С Шевчук, В.І. Степанова. 1962 рік.

природних явищ, статистичні закономірності. Любив музику, більше легку, а класичну слухав по декілька разів, щоб зрозуміти і запам'ятати. Не любив дивитися балет, а слухав з захопленням. Його захоплення були постійними все життя. В домі завжди були тварини: рибки, собаки, птахи. Почавши фотографувати і друкувати знімки в 13 років, він проніс це захоплення через усе життя. Любив анекдоти, жарти, хорошу літературу, розіграші і сміх, але це тільки в родинному колі. На людях малознайомих він був стриманим і небагатослівним.

23 квітня 1975 року Туркевича Миколи Гервасійовича не стало.

Не стало вчителя, але залишились його роботи, його учні, музей та кафедра його імені, іменна студентська стипендія, а його портрет висить на стіні його робочого кабінету на кафедрі. За той час, що Микола Гервасійович завідував кафедрою нормальної анатомії в Чернівецькому медінституті, під його керівництвом було захитщено 2 докторських і 9 кандидатських дисертацій, опубліковано більш ніж 100 наукових праць.

Людина залишає себе в ділах. Це секрет людського безсмертя. І сьогодні 21 жовтня, 120 років від його народження на могилі лежать живі квіти. Ми живі, доки нас пам'ятають.



Колектив кафедри анатомії людини. Зліва направо: асистенти Ф.Д.Марчук, М.М.Козуб, В.О.Власов, К.С.Шевчук, проф. М.Г.Туркевич, доц.Г.Г.Фішер, проф.В.А.Малішевська, доц. В.М.Круцяк, 1968 р.

Вдячні учні
Люттик М.Д., Лойтра А.О.,
Марчук Ф.Д., Мислицький В.Ф.



ДОЦЕНТ АНАТОЛІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ ЛОЙТРА

(ДО 75-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)

Виповнилося 75 років з дня народження одного з провідних буковинських морфологів, кандидата медичних наук, доцента кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету Лойтри Анатолія Олександровича.

Народився Анатолій Олександрович Лойтра 16 серпня 1939 року в м. Вольськ Саратовської області.

У 1947 році пішов до першого класу Львівської середньої школи №83. З 1948 року продовжував навчання у Чернівецькій НСШ № 17 та СШ № 3. Після закінчення школи у 1957 році працював упродовж трьох років столяром на Чернівецькому меблевому комбінаті. У 1960 р. вступив і в 1966 р. закінчив Чернівецький медичний інститут. З 1966 по 1968 р. працював завідувачем відділення Яблунівської психіатричної лікарні Хмельницької області. З 1968 по 1970 рік перебував у лавах Радянської Армії, де обіймав посади начальника полкового медичного пункту, а потім командира навчального взводу медико-санітарного батальйону. З 1970 по 1973 рік навчався в аспірантурі при кафедрі анатомії людини Чернівецького медичного інституту. Під керівництвом професора В.А.Малішевської виконав, а в 1974 році захистив кандидатську дисертацію на тему "Розвиток шлунка та дванадцятипалої кишки у пренатальному періоді онтогенезу людини". Навчаючись в аспірантурі, набув навички не тільки наукової роботи, а й педагогічної, проводячи практичні заняття зі студентами 1-2 курсів. З 1973 р. А.О.Лойтра - асистент, з 1991 р. - старший викладач, а з 1996 р. - доцент кафедри анатомії людини Буковинського державного медичного університету.

У 1980 - 1982 роках перебував у закордонному відрядженні у Республіці Куба, де працював керівником резидентури з теоретичної, прак-

тичної та наукової підготовки викладачів - анатомів у Вищому медичному інституті м. Камагуей. Зарекомендувавши себе з позитивної сторони, А.О.Лойтра у 1987 р. запросили працювати до Вищого медичного інституту м. Санта Клара (Куба) із завданням організації анатомічного музею та надання допомоги у поліпшенні наукової роботи на кафедрі анатомії. Унаслідок наукової співпраці, завідувач кафедри анатомії О.Каньїсарес виконав і захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою запропонованою Анатолієм Олександровичем.

Для Анатолія Олександровича характерна висока відповідальність та творче ставлення до навчальної роботи зі студентами з самого початку його педагогічної діяльності. Глибокі знання з анатомії, вміння донести ясно і дохідливо ці знання до студентів, вимогливість, порядність викликали повагу та любов з боку його учнів. Спокійне, розсудливе та поважне ставлення до студента є основною рисою взаємовідносин доц. А.О.Лойтри зі студентською молоддю. З 1994 року проводить практичні заняття та читає лекції з анатомії людини іноземним студентам. Своїми знаннями та науковими поглядами безкорисно ділиться з молодими викладачами.

А.О.Лойтра автор біля 100 наукових робіт, які присвячені різним питанням ембріонального органогенезу. Він співавтор монографії "Організація анатомічного музею. Методика та техніка", трьох зошитів з практичної роботи для студентів 1-2 курсів виданих на Кубі іспанською мовою. Постійно приймає участь у наукових, науково-методичних конференціях та з'їздах України. Був учасником декількох провінціальних конференцій, II-го Національного конгресу морфологів та V-го Латиноамериканського конгресу з нефрології (Гавана, 1982).

Останнім часом доц. А.О.Лойтра є відповідальним на кафедрі за підготовку робочих навчальних програм з анатомії людини для студентів усіх рівнів акредитації.

Одружений. Дружина - Майковська Михайліна Іванівна - лікар-психотерапевт вищої кваліфікаційної категорії працює в обласному кардіологічному диспансері.

Донька - Шкробанець Аліна Анатоліївна 1966 р.н. кандидат медичних наук . Працює лікарем - офтальмологом.

Син - Лойтра Олексій Анатолійович, 1971 р.н. За фахом - лікар-сімейної медицини. Працює за фахом у Сполучених Штатах Америки.

Дорогий ювіляре!

Ваш талант, Ваше бажання робити людям добро є запорукою Вашого життєвого успіху. Вам довіряють, у Вас вчаться, до Вашої думки дослухаються.

Многая і благії літа Вам, про доброму здоров'ї!

Доцент М.Д.Лютик,

Доцент С.М.Луканьова

Колектив редакції журналу "Клінічна та експериментальна патологія" приєднується до вішунвань ювіляра і бажає йому здоров'я, довголіття, творчого натхнення та успіхів.

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 χ^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 дискеті. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "мастера таблиць" (опція "Таблиця - вставити таблицю" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовки 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

Ювілеї

3 Anniversaries

*Оригінальні дослідження**Original researches**А.А. Авраменко**Механизмы формирования противоязвенных эффектов при резекции желудка по поводу язвенной болезни*5 *A.A. Avramenko**Mechanisms of formation of anti-ulcer effect when gastric resection peptic ulcer**Л.І.Власик, Н.Й. Андрійчук,**І.С. Давиденко**Оцінка токсичної дії срібних нанодєкаєдрів за даними люмінесцентної мікроскопії*9 *L.I. Vlasyk, N.J. Andriychuk,**I.S. Davydenko**Assessment of toxic effect of silver nanodecahedrons according to luminescence microscopy**Н.О. Волошина, О.І. Денисенко**Цитокиновий профіль крові в динаміці лікування у хворих на вугри вульгарні на тлі інфекції вірусів простого герпесу I та II типів*13 *N.O. Voloshyna, O.I. Denysenko**Cytokine profile of blood in the treatment dynamics of patients with acne vulgaris with infection herpes simplex virus types I and II**Н.А.Гайструк**Стан комплексу "мати-плацента-плід" при багатоплідній вагітності*19 *N.A. Gastruk**State of complex "mother-placenta-fetus" in multiple pregnancy**Н.М. Галюк**Индекс Ca score в діагностиці ішемічного варіанта фібриляції передсердь*23 *N.M. Galyuk**Ca index index in diagnosis of ischemic version of atrial fibrillation**В.Ю. Гарбузова**Аналіз зв'язку T2255C поліморфізму гена вітамін К-епоксидоредуктази з гострим коронарним синдромом в осіб із нормальним і підвищеним артеріальним тиском*27 *V.Yu. Garbuzova**Analysis of the association of T2255C polymorphism of vitamin K-epoxide reductase gene and acute coronary syndrome in individuals with normal and high blood pressure**Л.В. Герман, І.В. Каліновська**Диференційний підхід до лікування плацентарної дисфункції у вагітних із невиношуванням*32 *L.V.German, I.V.Kalinovska**Differential approach to the treatment of placenta disfunction in pregnant women with miscarriage**Р.М. Гнідь**Комплексне лікування хронічного катарального гінгівіту в хворих, які проживають у регіоні забрудненому сіркою*37 *R.M. Gnid**A complex treatment of chronic catarrhal gingivitis in patients living in the region polluted with sulfur*

- 41 *A.V. Gumenna*
Toxicity range of phosphonium heterocyclic compounds with pyrimidine cycle
- 44 *S.I. Ivashchuk*
Reactive response of peripheral blood neutrophilic granulocytes and immunological reactivity of the patient's body with acute pancreatitis depending on sex
- 49 *S.Yu. Karatieieva, T.O. Lobanova, O.K. Golovachuk*
Influence of ozone therapy on fibrinolysis, proteolysis indices in blood of experimental rats with pyoinflammatory processes against the diabetes background
- 53 *S. Kotjuzhinskaya, A. Gozhenko, A. Svirskiy*
Pathogenetic features status of lipid transport system of patients with atherosclerosis with dosed physical load
- 59 *T.V. Kruk, A.P. Peresun'ko, R.A. Volkov*
Mutations of p53 protein in the blood of the patients with breast cancer and their immediate relatives
- 63 *I.B. Labenska, T.I. Mikhailova, D.V. Labensky*
The efficiency of using antihomotoxic therapy in the complex treatment of coronary artery disease against a background of non-alcoholic steatohepatitis
- 67 *I.V. Liskina, L.M. Zagaba, S.D. Kuzovkova, O.A. Melnik*
Detection frequency and specific localization of mycobacterium tuberculosis in phase of progression of fibrocavernous pulmonary tuberculosis with using method of histobacterioscopy
- 73 *L.Y. Lopushniak, B.G. Makar, A.V. Bambuliak*

<i>Морфогенез і становлення топографії окремих структур ділянки шиї в передплодовому періоді онтогенезу людини</i>	
<i>V.D. Mishalov, S.V. Kozlov, I.V. Irkin, A.O. Gavryliuk, I.A. Fedotova</i> <i>Up-to-date optic methods of investigation in diagnostics of myocardial ischemic processes</i>	76 <i>V.D. Mishalov, S.V. Kozlov, I.V. Irkin, A.O. Gavryliuk, I.A. Fedotova</i> <i>Up-to-date optic methods of investigation in diagnostics of myocardial ischemic processes</i>
<i>I.K. Morar, V.Yu. Bodiaka, L.S. Andreyeva, V.V. Shulgina, V.D. Delei</i> <i>Роль внутрішньочеревної гіпертензії у розвитку печінково-ниркової дисфункції за гострого деструктивного панкреатиту в експерименті</i>	82 <i>I.K. Morar, V.Yu. Bodiaka, L.S. Andreyeva, V.V. Shulgina, V.D. Delei</i> <i>The role of intra-abdominal hypertension in the development of hepatonephric dysfunction in case of acute destructive pancreatitis in an experiment</i>
<i>Н.П. Пентелейчук</i> <i>Мрфологія сухожилкових струн передсердно-шлуночкових клапанів серця дітей грудного віку в нормі</i>	86 <i>N.P. Penteleychuk</i> <i>Tendinous cord morphology of the atrioventricular heart valves in infants within the norm</i>
<i>Д.В. Петрук, О.О.Підмурняк, В.І.Шевчук</i> <i>Роль пункційних методик у діагностиці та лікуванні закритих травм підшлункової залози</i>	92 <i>D.V.Petruk, O.O.Pidmutnyak, V.I.Shevchuk</i> <i>Place of fine needle aspiration methodics in diagnostics and treatment of the pancreatic blunt traumas</i>
<i>І.М. Плегуца</i> <i>Стан клітинної ланки системного імунітету хворих на травматичну хворобу</i>	96 <i>I.M. Plehutsa</i> <i>The systemic immunity cellular link status in patients with traumatic illness</i>
<i>Л.А. Сарафинюк, Ю.Ю. Малик</i> <i>Особливості ультраструктурної організації нормально розташованих сухожилкових струн мітрального клапана серця людини</i>	102 <i>L.A.Sarafiniuk, Yu.Yu. Malyk</i> <i>Features of ultrastructural organization of normally located mitral valve chordae tendineae of the human heart</i>
<i>С.Б. Семененко, І.Р. Тимофійчук</i> <i>Особливості впливу гіперфункції епіфіза на іонорегульовальну функцію нирок</i>	108 <i>S.B. Semenenko, I.R. Tymofiychuk</i> <i>The specific features of hyperfunction epiphysis influence on the ion-regulating function of the kidneys</i>
<i>М.Г. Семчишин, В.М. Шевага, Б.В. Задорожна</i> <i>Черепно-мозкова травма та хімічні елементи - йод і хром в сироватці крові хворих</i>	112 <i>M.G. Semchyshyn, V.M. Shevaga, B.V. Zadorozhna</i> <i>Raniocerebral injury and chemical elements - iodine and chromium in patients' of blood serum</i>

- T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk,
D.R. Andriychuk*
Influence of allelic variants of polymorphic genes of interleukins, nitric oxide induced synthase and their receptors in the course of helicobacter-associated peptic ulcer disease in children
- В.О. Склярєва*
Особливості мікробіоценозу піхви в жінок із первинним непліддям та паразитарним ураженням
Г.Я. Ступницька, Я.Д. Думан
Нові можливості сучасних спірографічних показників у діагностиці бронхіальної обструкції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень
- Л.Л. Сухова, Ю.В. Волкова,
В.В. Давыдов*
Активность альдегиддегидрогеназы в сердце крыс пубертатного возраста и особенности ее модуляции при стрессе
*З.В. Томків, Ю.С. Коржинський,
А.С. Кость*
Особливості екзокринної функції підшлункової залози в дітей із гастродуоденальною патологією, залежно від наявності в організмі Helicobacter Pylori
- О.І. Федів, Ю.В. Коханюк,
Л.П. Сидорчук*
Диференційоване лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у хворих на цукровий діабет типу 2, залежно від гаплотипів генів глутатіон S-трансферази класів M1 та T1
- М.Р. Хара, Л.І. Кучирка*
Перекисне окиснення ліпідів в міокарді при розвитку некротичного процесу на тлі мелатоніну та різної активності гонад
- А.Г. Ходан*
Ультразвукова характеристика внутрішніх статевих органів та особли-
- T.V. Sorokman, S.V. Sokolnyk,
D.R. Andriychuk*
Influence of allelic variants of polymorphic genes of interleukins, nitric oxide induced synthase and their receptors in the course of helicobacter-associated peptic ulcer disease in children
- V.O. Sklyarova*
Peculiarities of microbiocinosis of vagina in women with primary infertility and parasite invasion
G.Y. Stupnytska, Duman Ya.D.
The new possibilities of modern spiographic parameters in the diagnosis of bronchial obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease
- L.L. Sukhova, Yu.V. Volkova, V.V. Davydov*
Aldehyde dehydrogenase activity and its modulation in heart of rats at pubertal age under conditions of stress
- Z.V. Tomkiv, Y.S. Korzhynskyi,
A.S. Kost*
Effect of helicobacter pylori infection on exocrine pancreatic function in children with gastroduodenal pathology
- O.I. Fediv, Ju.V. Kohaniuk,
L.P. Sydorчук*
Differential treatment of gastroesophageal reflux disease in patients with diabetes mellitus type 2 depending on gene haplotype glutathione S-transferase M1 and T1 classes
- M. R. Khara, L.I. Kuchyrka*
Lipid peroxidation in myocardium at necrosis development against a background of melatonin and different gonads activity
- A.H. Khodan*
Ultrasonic description of the internal reproductive organs and peculiarities of

<p><i>вості їх гемодинаміки на момент гемостазу у дівчаток із пубертатними матковими кровотечами</i> С.М. Чарнош</p> <p><i>Інтенсивність використання холіну для синтезу парасимпатичного медіатора в гіпотиреоїдному серці</i></p> <p><i>І.Є.Швець, Ю.Л. Бандрівський</i> <i>Динаміка метаболічних змін у тканинах пародонта експериментальних тварин</i></p>	<p><i>their hemodynamics at the moment of hemostasis in girls with the pubertal uterine bleedings</i></p> <p>155 <i>S.M. Charnosh</i></p> <p><i>Intensity of choline using for synthesis of parasympathetic mediator in the hypothyroid heart</i></p> <p>158 <i>I.E. Shvets, Y.L. Bandrivsky</i></p> <p><i>The dynamics of metabolic changes in the periodontal tissues of experimental animals</i></p>
<p><i>Наукові огляди</i> Н.А.Рикало</p> <p><i>Сучасні погляди на механізми репаративної регенерації тканини печінки при гострому та хронічному ушкодженні</i> О.Г. Чернюх, В.Ф. Мислицький</p> <p><i>Ще раз до питання про гемолізи про гемолітичну хворобу новонароджених</i></p>	<p><i>Scientific Reviews</i></p> <p>162 <i>N.A. Rikalo</i></p> <p><i>Modern view of the mechanisms of reparative regeneration of liver tissue at acute and chronic injury</i></p> <p>169 <i>O.G. Chernyuh, V.F. Myslickij</i></p> <p><i>Once again the question of hemolytic disease of the newborn</i></p>
<p><i>Випадки з лікарської практики</i> А.А. Авраменко</p> <p><i>Случай быстрого формирования язвы луковицы двенадцатиперстной кишки у больного после перелома костей голени</i> Р.П. Ляшук, І.В. Бойко, А.А. Ілюшина</p> <p><i>Коморбідність цукрового діабету і бічного аміотрофічного склерозу</i></p>	<p>174 <i>For practician</i> <i>A.A. Avramenko</i></p> <p><i>The case of rapid ulcer formation of the duodenal bulb in patients after tibial fractures</i></p> <p><i>R.P. Liashuk, I.V. Boyko, A. A. Iliushina</i></p> <p>176 <i>Comorbidity of diabetes mellitus and amyotrophic lateral sclerosis</i></p>
<p><i>До 70-ліття Alma Mater</i> Г.І. Ходоровський, С.С. Ткачук, В.І. Швець, І.Р. Тимофійчук, О.В. Ясінська, С.Б. Семененко</p> <p><i>Становлення, розвиток, сучасний стан і перспективи навчально-методичної роботи кафедри фізіології Буковинського державного медичного університету</i></p>	<p><i>To 70 - anniversary Alma Mater</i></p> <p>178 <i>G.I. Khodorovskiy, S.S. Tkachuk, V.I. Shvets, I.R. Tymofijchuk, O.V. Yasinska, S.B. Semenenko</i></p> <p><i>Formation, development, current state and development prospects of the educational-methodical work of the department of physiology of Bukovinian state medical university</i></p>
<p><i>Вчителі незабутні</i></p>	<p>183 <i>Unforgettable teacher</i></p>
<p><i>Ювілеї</i></p>	<p>189 <i>Anniversaries</i></p>
<p><i>Єдині вимоги до оформлення статей</i></p>	<p>191 <i>The requirements for contributors</i></p>