МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ

МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

BUCOVYNA STATE MEDICAL UNIVERSITY

Індексований у міжнародних наукометричних базах Google Scholar

Index Copernicus International

Включений до Ulrichsweb Serials Directory

KLINICHNA TA EKSPERIMENTAL'NA PATOLOGIYA

CLINICAL & EXPERIMENTAL PATHOLOGY

Т. XIV, №1 (51), 2015

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. Т.О. Ілащук
д. мед. н., проф. В.М.Коновчук
д. біол. н., проф. Ю. Г.Масікевич

Редакційна колегія:
Власик Л. І.
Денисенко О. І.
Іващук О. І.
Ілащук Т.О.
Колоскова О. К.
Коновчук В. М.
Костишин С. С.
Марченко М. М.
Масікевич Ю. Г.
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/КЕР
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 друку та поширення через Інтернет рішенням вченої ради Буковинського державного медичного університету (протокол № 6 від 26.02.2015 р.)

Матеріали друкуються українською, російською та англійською мовами

Рукописи рецензуються. Редколегія залишає за собою право редагування.

Передрук можливий за письмової згоди редколегії.

Комп'ютерний набір і верстка - М.П. Мотрук

Наукове редагування - редакції

Редагування англійського тексту - Г. М. Лапи

Коректор - О. Р. Сенчик

ISSN 1727-4338

©"Клінічна та експериментальна патологія" (Клін. та эксперим. патол.), 2015

©"Клиническая и экспериментальная патология" (Клин. и эксперим.патол.), 2015

© Clinical and experimental pathology (Clin. and experim. pathol), 2015

Founded in 2002

Publishing four issues a year

© Буковинський державний медичний університет, 2015 р.

Editorial

Колонка редактора

Ректорат і редколегія часопису КЕП упродовж останніх років доклали багато зусиль для поліпшення наукової якості журналу та включення його в наукометричні бази даних із можливістю цитування публікацій на міжнародному рівні.

Завдяки активній підтримці наших шановних авторів журнал із 2012 року включений до міжнародної наукометричної бази INDEX COPERNICUS INTERNATIONAL.

Зараз ведеться інтенсивна робота для подання заявки на вступ до недавно створеного (2012 р.) наукометричного проекту "Наукова періодика України", видавнича служба УРАН (Ukrainian Research Academic Network).

Ця наукометрична база є електронним продовженням наукометричної бази 70-х-80-х років XX століття, на паперовому носії Index Medicus. Акцентую увагу шановних авторів наукового часопису КЕП на наступне.

Входження журналу в будь-яку наукометричну базу ні в якій мірі не означає автоматичне цитування всіх, видрукуваних у ньому наукових статей. Для цитування необхідно, щоб стаття була прочитана редакторами бази. Це можливо за наступних умов:

1) повна відповідність міжнародним вимогам, висока наукова цінність результатів, позитивна оцінка внутрішніх і зовнішніх рецензентів;

2) стаття, надрукована англійською мовою, або -

3) стаття, надрукована українською або російською мовами, з обов'язковим дотриманням нижче викладених умов:

- наявність пристатейних списків літератури на латиниці (романський алфавіт)

- наявність англомовного резюме (abstract) до кожної наукової статті.

1. У всьому світі до пристатейних списків літератури висуваються високі вимоги, оскільки посилання на публікацію в рецензованій статті є одним із головних показників якості або, по крайній мірі, популярності цієї публікації. Стаття з представницьким списком літератури демонструє професійний світогляд і якісний рівень досліджень його авторів, а з коротким списком - не розглядається.

На жаль, потрібно відмітити, що наші науковці, приділяють значно менше уваги цій частині при підготовці своїх публікацій, ніж їх зарубіжні колеги.

Правильне подання джерел у списку літератури є запорукою того, що наведена публікація буде врахована при оцінці наукової діяльності її авторів, і відповідно - організації, регіону, країни. За цитуванням журналу визначається його науковий рівень, авторитетність, ефективність діяльності його редакційної ради тощо. Отже, найбільш важливими складовими з бібліографічних посиланнях є прізвища авторів і назви журналів. Для того, щоб усі автори публікації були враховані в системі, необхідно в опис статті вносити всіх авторів, не обмежуючи їх трьома, чотирма. Заголовки статей, у цьому випадку, дають додаткову інформацію про їх зміст і в аналітичній системі не використовуються, тому вони пропускаються.

Автори, набрані кирилицею, також пропускаються, що для нас недопустимо.

Для збереження в списку літератури джерел, надрукованих кирилицею найбільш прийнятним є наступний варіант:

Boychuk T.M., Khodorovska A.A., Chala K.M., Chemokova G.M., Yermolenko S.B. Klinichna ta eksperimental'na patologia - Clinical & experimental pathology, 2012, no.42, pp. 30-32 (in Ukr.), або (in Russ.) якщо публікація підготовлена російською мовою.

Таке посилання дає змогу проводити аналіз за авторами і назвою журналу, що і є його головним завданням.

Ні в одному із зарубіжних стандартів у бібліографічних записах не використовуються роз-

ділові знаки, рекомендовані ГОСТ7.1:2006 (" // " та " -

Назва джерела та вихідні дані відділяються від авторів (і заголовка статті, якщо він є) типом шрифта, частіше всього, курсивом (italics), крапкою або комою (див. наведений вище приклад). Статті з електронних журналів описуються аналогічно паперовим виданням із доповненням даних про адресу доступу.

Коротке резюме.

При складанні посилань у романському алфавіті в англомовній частині статті і пристатейній бібліографії, призначеної для зарубіжної бази даних (БД) варто дотримуватися наступних рекомендацій:

1.Відмовлятися від використання ГОСТ7. 1:2006. Бібліографічний опис.

2.Дотримуватися правил, які дозволяють легко ідентифікувати два основних елементи опису - авторів і джерело.

3.Не перевантажувати посилання транслітерацією заголовків статей.

4.Дотримуватися однієї з розповсюджених систем транслітерації прізвищ авторів, заголовків статей (якщо їх включають) і назв джерел.

Назва списку літератури має бути англійською: REFERENCES, але в жодному разі не транслітерованим: SPISOK LITERATURY.

Необхідно мати на увазі рівень самоцитування журналу. Цей показник відображає кількість самоцитувань журналу в порівнянні з кількістю посилань на нього. Нормальним є рівень самоцитування не вище 20 %. Якщо цей показник буде перевищено, тоді журнал стає кандидатом для виключення з бази.

2.Авторське резюме (abstract) англійською мовою

Якісне подання англомовної анотації до україно-, російськомовних статей є досить складною проблемою як для їх авторів, так і для журналів, які їх публікують.

Необхідно мати на увазі, що анотація (реферат, авторське резюме) статті англійською в іншомовному виданні, є для іноземних вчених, спеціалістів основним, і як правило, єдиним джерелом інформації про зміст статті і викладені в ній результати досліджень. Зарубіжні спеціалісти по анотації оцінюють публікацію, визначають свій інтерес до роботи, можуть використати її у своїй публікації, послатися на неї, відкрити дискусію з автором, зробити запит на повний текст, тощо. Англомовне резюме на україно- чи російськомовну статтю повинно бути більшим ніж анотація мовою статті.

У вимогах зарубіжних видавництв до англомовних статей указується об'єм анотації в розмірі 100-250 слів.

Обов'язкові якості англомовної анотації до україно-російськомовних статей наступні:

- інформативність (без лишніх слів і речень);
- оригінальність (не бути калькою україно-, російськомовної анотації);
- змістовність (відображати основний зміст статті і результати досліджень);
-структурованість (логічне викладення результатів у статті);
- англомовність (написана якісною англійською мовою);
- компактність (вкладатися в об'єм від 100 до 250 слів).

Домінуючі елементарні помилки наших авторів при оформленні англомовної анотації:

- частіше всього це калька з україно-, російськомовного варіанта;
- надлишок загальних, пустопорожніх слів, які збільшують об'єм, але не розкривають змісту і суті статті;
- дуже часто анотація містить усього 3-5 рядків;
- при перекладі анотації не використовується англомовна спеціальна термінологія, а це утруднює розуміння тексту.

Зразок оформлення резюме:

(Не більше 250 слів, 1600 знаків)

UDC

Назва статті (англійською мовою)

Автор (англійською мовою)

The aim of research (мета)

Methods (методи наукового дослідження)

Results (результати)

Conclusions - заключення

(назва навчального закладу/установи (англійською мовою))

Адреса; прізвище

моб. тел.

e-mail

Досвід показує, що найскладнішим для неангломовного автора при підготовці анотації - є необхідність представити коротко результати свого дослідження.

Тому одним із перевірених варіантів анотації є коротке повторення в ній структури статті.

Такий спосіб підготовки анотацій отримав розповсюдження і в зарубіжних журналах.

3.Правила транслітерації

Подання тексту, набраного кирилицею, за різними правилами транслітерації (або взагалі без правил), веде до втрати необхідної інформації в аналітичній системі SCOOPUS. Систем транслітерації є багато. Тому важливо вибрати і дотримуватися якої-небудь однієї, найбільш поширеної системи. Можна виділити, по меншій мірі, чотири найчастіше використовуваних систем транслітерації. Усі ці варіанти необхідно враховувати при пошукові публікацій і посилань на авторів, організації і назви журналів, які транслітеруються з кирилиці. У деяких системах використовуються діакритичні знаки, що значно ускладнює розуміння тексту на латиниці, тому використання таких систем не рекомендується.

У таблиці наводяться 4 найбільш розповсюджені варіанти транслітерації. З даної таблиці можна вибрати найбільш часто використовувані

Проста система		Система бібліотеки Конгресу США		Система Board of Geographic Names (BGN)		Система Госдепартаменту США	
літера	Трансліт	літера	Трансліт	літера	Трансліт	літера	Трансліт
А	A	А	A	А	A	А, а	A
Б	B	Б	B	Б	B	Б, б	B
В	V	В	V	В	V	В, в	V
Г	G	Г	G	Г	G	Г, г	G
Д	D	Д	D	Д	D	Д, д	D
Е	E	Е	E	Е	E,YE	Е,е	E,YE
Ё	E	Ё	E	Ё	E,YE	Ё,е	E,YE
Ж	ZH	Ж	ZH	Ж	ZH	Ж, ж	ZH
З	Z	З	Z	З	Z	З, з	Z
И	I	И	I	И	I	И, и	I
й	Y	й	I	й	Y	Й, й	Y
К	K	К	K	К	K	К, к	K
Л	L	Л	L	Л	L	Л, л	L
М	M	М	M	М	M	М, м	M
Н	N	Н	N	Н	N	Н, н	N
О	O	О	O	О	O	О, о	O
П	P	П	P	П	P	П, п	P
Р	R	Р	R	Р	R	Р, р	R
С	S	С	S	С	S	С, с	S
Т	T	Т	T	Т	T	Т, т	T
У	U	У	U	У	U	У, у	U
Ф	F	Ф	F	Ф	F	Ф, ф	F
Х	KH	Х	KH	Х	KH	Х, х	KH
Ц	TS	Ц	TS	Ц	TS	Ц, ц	TS
Ч	CH	Ч	CH	Ч	CH	Ч, ч	CH
Ш	SH	Ш	SH	Ш	SH	Ш, ш	SH
Щ	SCH	Щ	SHCH	Щ	SHCH	Щ, щ	SCH
Ъ	опускається	Ъ	″	Ъ	″	Ъ	опускається
Ы	Y	Ы	Y	Ы	Y	Ы	Y
Ь	опускається	Ь	′	Ь	′	Ь	опускається
Э	E	Э	E	Э	E	Э	E
Ю	YU	Ю	IU	Ю	YU	Ю	YU
Я	YA	Я	IA	Я	YA	Я	YA

транслітерації літер і їх сполучень і дотримуватися цих правил.

Головний редактор, професор Бойчук Т.М.

УДК 614.2:362.1

О.В. Любінець2,

Л.І. Закрутько1,

А.Є. Горбань1,

Е.В. Потапов3,

О.В. Мислицький1

МОНІТОРИНГ ІНФОРМАЦІЙНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ В УКРАЇНІ ЗА НАПРЯМАМИ "СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА" ТА "ОРГАНІЗАЦІЯ І УПРАВЛІННЯ ОХОРОНОЮ ЗДОРОВ'Я" У 2014 РОЦІ

1Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи МОЗ України, м. Київ;
2Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів;
3Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків

Ключові слова: *соціальна медицина, організація і управління охороною здоров'я, наукові медичні форуми, інноваційні пропозиції, методичні рекомендації, інформаційні листи.*

Резюме. *Представлені результати інформаційного забезпечення за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я" у 2014 р. Проаналізовані інноваційні пропозиції, для впровадження в практику охорони здоров'я України на засадах доказової медицини з урахуванням Шкали градації доказів і сили рекомендацій. Констатована необхідність підвищення кількості наукових медичних форумів, розширення діапазону наукових розробок з питань модернізації медичного обслуговування населення, що страждає на соціально небезпечні хвороби (СНІД, туберкульоз тощо) та вимог до рівня градації сили рекомендацій при розробці інноваційних пропозицій.*

Актуальність

Розвиток охорони здоров'я неможливий без ефективного наукового забезпечення. Потреби охорони здоров'я формують пріоритетні напрями наукових досліджень і науково-технічних розробок, а якісні, вчасні наукові розробки визначають розвиток практичної охорони здоров'я [10, 12]

Для реалізації інноваційної політики Держави, враховуючи приєднання з 20.03.2015 р. України до участі у рамковій програмі ЄС наукових досліджень та інновацій "Горизонт 2020", важливим напрямом є впровадження в роботу закладів охорони здоров'я наукових розробок, що містять нові та удосконалені методи діагностики, лікування, реабілітації та профілактики [1, 3, 11].

Інноваційні дослідження, які виконувалися у підпорядкованих установах МОЗ України у 2014 році, були спрямовані на розв'язання найважливіших проблем охорони здоров'я та відповідали пріоритетній тематиці загальнодержавного та галузевого рівня, затвердженій постановою Кабінету Міністрів України від 07.09.2011 № 942 та середньостроковим пріоритетним напрямам інноваційної діяльності загальнодержавного та галузевого рівня на 2012-2016 роки, затверджених постановами Кабінету Міністрів України від 12.03.2012 № 294 та від 17.05.2012 №397 [2, 6, 7, 8].

Мета дослідження

Моніторинг основних засобів наукової комунікації в Україні в інформаційному забезпеченні за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я" у 2014 році.

Матеріали та методи

Авторами проаналізовані наступні основні засоби наукової комунікації за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я": Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2014 році (далі - Реєстр наукових форумів); матеріали наукових форумів; Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я за 2014 р.; методичні рекомендації, узгоджені МОЗ України, та інформаційні листи.

Застосовано наступні методи дослідження: кваліметричний, системного аналізу, експертних оцінок, статистичного, структурно-логічного та графічного аналізу.

© О.В.Любінець, Л.І. Закрутько, А.Є. Горбань, Е.В. Потапов, О.В.Мислицький, 2015

Результати дослідження

Основними засобами наукової комунікації, які інформують спеціалістів про новітні досягнення медичної науки, є наукові форуми різних рівнів, заявки на включення наукового повідомлення до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я, МР та ІЛ [4, 5].

Наукові медичні форуми. У 2014 р. за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я" було проведено 4 науково-практичних конференцій за участі понад 745 вітчизняних фахівців та 450 спеціалістів країн близького та далекого зарубіжжя. Участь у роботі цих форумів брали, окрім науковців та практичних лікарів з України, фахівці з країн СНД та далекого зарубіжжя - Білорусі, Молдови, Грузії, Німеччини, Польщі, Угорщини, Чехії, Словаччини, що сприяло ознайомленню цільової аудиторії з результатами вітчизняних наукових розробок у медицині, так і закордонних, обміну досвідом та свідчить про підвищення рівня зацікавленості з боку міжнародної професійної спільноти до проблематики реформування сфери охорони здоров'я [9] (табл.1).

Питання, які розглядались учасниками форумів, віддзеркалювали актуальні проблеми сфери охорони здоров'я, питання реформування та перспективи розвитку, підвищення якості медичної допомоги. Організаторами та співорганізаторами зазначених наукових форумів були Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, ВДНЗ України "Українська медична стоматологічна академія", ДВНЗ "Ужгородський національний університет", ВГО "Всеукраїнська асоціація головних лікарів України" та ДНУ "Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини" Державного управління справами. Але, в умовах реформування сфери охорони здоров'я та великої кількості питань, що потребують розв'язання у тому числі підготовки нормативно-правових актів з реформування, кількість та насиченість контентом науково-медичних форумів є недостатньою.

Інноваційна діяльність. З 2014 року за результатами наукової діяльності НДУ, ВМНЗ МОЗ України та НДУ НАМН формується "Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я", який містить повідомлення про наукові результати для впровадження в практику охорони здоров'я, що передбачено спільним наказом МОЗ України та НАМН від 13.11.2013 № 969/97 "Про удосконалення впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я ", який зареєстровано у Міністерстві юстиції України від 5.12.2013р. № 2068/24600 [4].

У 2014 р. до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження

Таблиця 1

Тематика наукових медичних форумів за напрямом "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я", проведених в Україні у 2014 р.

№/№	Назва заходу	Перелік учасників	Установа-організатор
1.	Науково-практична конференція з міжнародною участю «Громадське здоров'я: наука та мистецтво»	Україна, Польща, Словаччина, Чехія, Грузія, Білорусь	Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького.
2.	Науково-практична конференція з міжнародною участю «Суспільство і медицина: діалог в умовах євроінтеграції»	Україна, Канада, Польща, Чехія, Німеччина	ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія».
3.	Науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблеми забезпечення якості медичної допомоги в умовах реформування галузі охорони здоров'я»	Україна, Білорусь, Молдова, Словаччина, Угорщина	ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
4.	Науково-практична конференція з міжнародною участю «Пріоритетні питання діяльності закладів охорони здоров'я та сучасні підходи до їх вирішення»	Україна, Польща, Білорусь	ВГО «Всеукраїнська асоціація головних лікарів України». ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами.

досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація і управління охорони здоров'я", було запропоновано 42 інноваційних заявки, що охоплюють достатньо широкий спектр актуальних питань організації та управління системою охорони здоров'я (табл. 2).

Тематика інноваційних пропозицій, запропо-

Таблиця 2

Тематика Заявок на включення наукового повідомлення до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я за напрямом "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я", запропонованих для впровадження в практику охорони здоров'я України у 2014 році.

№/№	Назва Заявки	Установа-розробник	Шкала градації доказів і сили рекомендацій
1	2	3	4
1	Інструмент моніторингу модернізації галузі охорони здоров'я на рівні регіону та окремої території із застосуванням комплексної системи індикаторів.	ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»	2++, В.
2	Методика визначення необхідних ресурсів для досягнення цілей модернізації охорони здоров'я та напрямків їх використання.	ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»	2++, В
3	Методика моніторингу і оцінки регіоналізації перинатальної допомоги.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України».	2+, С
4	Модель гендерної рівності в охороні здоров'я України.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
5	Аналіз захворюваності та поширеності хвороб дорослого населення у гендерному аспекті.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
6	Модель організації відновного лікування на рівні первинної медико-санітарної допомоги.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
7	Модель науково-методичного забезпечення реформи охорони здоров'я.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
8	Модель профілактики очної патології у дітей з різним соціально-економічним статусом.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
9	Оптимізована система офтальмологічної допомоги дорослому населенню України в умовах реформування галузі охорони здоров'я.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
10	Модель оптимізації діяльності обласної клінічної лікарні в умовах реформування системи охорони здоров'я.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
11	Модель інтеграції медичної допомоги з ВІЛ/СНІД на первинний рівень медичної допомоги.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С

12	Комплексна система комунікацій в охороні здоров'я.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
13	Модель науково-методичного забезпечення комунікацій з реформування охорони здоров'я.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
14	Модель комунікацій на рівні закладу охорони здоров'я.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
15	Модель комунікацій з пропаганди здорового способу життя.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
16	Модель профілактичної роботи з вживання наркотиків та психотропних речовин на первинному рівні медичної допомоги.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
17	Система первинної профілактики та раннього виявлення онкологічних захворювань.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
18	Система вторинної профілактики онкологічних захворювань та попередників передпухлинних станів.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
19	Алгоритм первинної профілактики та раннього виявлення передракових та онкологічних захворювань у пацієнтів стоматологічного профілю.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
20	Комплекс первинної профілактики та раннього виявлення передракових захворювань органів порожнини рота та червоної облямівки губ у пацієнтів зі стоматологічною патологією.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
21	Види внутрішнього аудиту та їх критеріальна база в закладах охорони здоров'я.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
22	Механізм покращення якості медичної допомоги хворим артеріальною гіпертензією зі застосуванням мобільних технологій охорони здоров'я.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
23	Нові методичні підходи щодо формування фонду оплати праці медичних працівників та встановлення надбавок за якість виконаної роботи працівникам закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну допомогу.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
24	Методичні основи визначення необхідних ресурсів для досягнення цілей модернізації охорони здоров'я.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
25	Методичні основи формування діагностично-споріднених груп.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
26	Методичні підходи до розробки плану розвитку мережі закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну допомогу.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С

27	Оперативне управління бюджетною програмою в ході її реалізації.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
28	Визначення забезпеченості населення амбулаторіями загальної практики сімейної медицини.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
29	Методичні підходи до визначення забезпеченості населення амбулаторіями загальної практики – сімейної медицини.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
30	Оцінка ефективності бюджетної програми «первинна медична допомога населенню».	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
31	Моніторинг ефективності використання бюджетних коштів.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
32	Методичні підходи до формування перспективного плану розвитку мережі закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну допомогу.	ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»	2+, С
33	Модель координації національної та міжнародної допомоги при подоланні медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій природного характеру.	Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика	▼
34	Нормативно-правові вимоги України до рецептів на лікарські засоби групи наркотичних анальгетиків.	Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика	4, С.
35	Оптимальна модель надання амбулаторної паліативної та хоспісної допомоги міському населенню в Україні.	Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика	4, С
36	Організація стоматологічної допомоги у міських стоматологічних поліклініках муніципальної форми власності в умовах ринкової економіки.	Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика	2+, С
37	Загальні принципи розробки плану реагування та взаємодії закладів охорони здоров'я під час виникнення надзвичайних ситуацій та ліквідації їх наслідків.	Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика	▼
38	Смуга психологічної підготовки рятувальників	Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика	2++, В
39	Схема періодизації дій при подоланні медико-санітарних наслідків надзвичайних ситуацій	Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика	▼
40	Організація заходів профілактики професійного вигорання медичного персоналу, що надає допомогу інкурабельним пацієнтам.	ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»	2++, В
41	Організація заходів профілактики первинної глаукоми лікарями загальної практики/сімейної медицини.	ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»	2++, В
42	Організація раннього виявлення та попередження прогресування первинної глаукоми.	ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»	2++, В

Таблиця 3

Тематика методичних рекомендацій та інформаційних листів за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я", запропонованих для впровадження в практику охорони здоров'я України у 2014 році

№/№	Тематика засобів наукової комунікації	Реєстраційний №
1	2	3
Методичні рекомендації		
1	Організація амбулаторно-поліклінічної хірургічної допомоги населенню в умовах реформування охорони здоров'я України на засадах загальної практики- сімейної медицини	13
2	Забезпечення якості амбулаторно-поліклінічної хірургічної допомоги населенню в умовах реформування охорони здоров'я України на засадах загальної практики - сімейної медицини	14
3	Обґрунтування медико-соціальних стратегій за фрейлті моделями	82
4	Методологія геостатистичного моделювання медичних подій (на прикладі інвалідизації внаслідок патології серцево-судинної системи)	83
5	Методологія вивчення ризиків інвалідизації внаслідок патології серцево-судинної системи за ієрархічною мікст-моделлю на основі АРС дизайну	84
6	Інструмент моніторингу модернізації галузі охорони здоров'я на рівні регіону та окремої території із застосуванням комплексної системи індикаторів	92
7	Організація заходів профілактики первинної глаукоми лікарями загальної практики - сімейної медицини	93
8	Організація стоматологічної допомоги у муніципальних стоматологічних закладах в умовах ринкової економіки	96
9	Організація системи інформаційно-освітнього забезпечення профілактики хвороб системи кровообігу на міжсекторальному рівні	144
10	Оптимізація моделі функціонування інформаційної системи підтримки єдиної галузевої мережі вищих медичних навчальних закладів	152
Інформаційні листи		
1	Прогноз здоров'я населення на підставі таблиць захворюваності/смертності	13
2	Медико-соціальне обґрунтування моделі гендерної рівності в сфері охорони здоров'я України	46
3	Функціонально-організаційна модель роботи медичного працівника з профілактики хвороб системи кровообігу в умовах сімейної медицини	80
4	Обґрунтування інтегральної моделі інформаційно-освітнього забезпечення профілактики хвороб системи кровообігу	174
5	Організація заходів профілактики стоматологічних захворювань	175
6	Організація раннього виявлення та попередження прогресування первинної глаукоми	209
7	Визначення ролі медико-соціальних факторів ризику поширення грудного вигодовування сільськими жінками	226
8	Психологічні основи формування професійних компетенцій керівників закладів охорони здоров'я	346
9	Інструментарій дослідження рівня знань, вмінь та ставлення фахівців первинної ланки охорони здоров'я до профілактичної роботи	406
10	Методика вивчення рівня знань, вмінь та ставлення фахівців первинної ланки охорони здоров'я до профілактичної роботи	411

нованих для впровадження в практику охорони здоров'я України за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я", була присвячена питанням реформування та перспективам вирішення медико-соціальних проблем сфери охорони здоров'я,

підвищенню якості лікування захворювань, тощо.

Використані Шкали градації доказів і сили рекомендацій затверджено спільним наказом МОЗ України та НАМН від 13.11.2013 № 969/97 "Про удосконалення впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я" для включення наукового повідомлення до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я з метою обґрунтування інноваційних пропозицій, запропонованих для впровадження в практику охорони здоров'я України на засадах доказової медицини та забезпечення якості, ефективності медичної допомоги на основі науково доведеної ефективності.

Аналіз рівня доведеності первинних даних свідчить, що у 79,4% він складав (2+), що відповідає добре проведеному дослідженню, яке має структуру випадок-контроль або когортні з низьким ризиком похибки, систематичних помилок або спотворень і допустимою вірогідністю того, що зв'язки є причинними; у 15,4% відповідав рівню "2++": високоякісний систематичний огляд досліджень, що мають структуру випадок-контроль і когортних; високоякісні дослідження, що мають структуру випадок-контроль або когортні з низьким ризиком похибки, систематичних помилок або спотворень і високою вірогідністю того, що зв'язки є причинними; у 5,2% відповідав рівню "4": думка експертів.

Рівень доведеності первинних даних у загальному масиві наукової інформації за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я" є достатнім.

Оцінка інноваційних пропозицій, запропонованих у 2014 році для впровадження в практику охорони здоров'я України на засадах доказової медицини з урахуванням вищезазначених критеріїв засвідчила, що матеріали відповідно до Градації сили рекомендацій у 78,5% випадках відповідають рівню "С" (сукупність доказів включає дослідження рівня доведеності первинних даних "2+", застосовані до цільової популяції, мають узгоджувані результати; або екстрапольовані докази з дослідженнями рівня "2++"); у 14,3% випадках відповідають рівню "В" (сукупність доказів включає "2++" дослідження, прямо застосовані до цільової популяції, мають узгоджені результати; або результати досліджень рівнів "1++" або "1+", що екстраполюються на цільову популяцію); у 7,2% випадків відповідають критерію доказовості рівня "?". Ці дані свідчать про необхідність підвищення рівня градації сили рекомендацій інноваційних пропозицій, що спрямовані для впровадження в сферу охорони здоров'я.

Методичні рекомендації та інформаційні листи. Важливими засобами наукової комунікації є методичні рекомендації, які мають містити повний опис інноваційної (чи удосконаленої) медичної технології, що пропонується для впровадження, з представленням доказової частини, та інформаційні листи, які мають містити алгоритм застосування інноваційної (чи удосконаленої) медичної технології з посиланням на джерело доказовості. У 2014 р. науковцями сфери охорони здоров'я, було розроблено 10 методичних рекомендацій та 10 інформаційних листів за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я" (табл. 3).

Тематика методичних рекомендацій та інформаційних листів, запропонованих для впровадження в практику охорони здоров'я України за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація та управління охороною здоров'я", представлена в табл.2, свідчить, що недостатньо охоплені напрями протидії соціально небезпечним хворобам - СНІД, туберкульозу, наркоманії; забезпеченню якісною допомогою населення старших вікових груп, питанням медицини катастроф тощо.

Висновки

Доведена необхідність підвищення кількості науково-медичних форумів за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я" та розширення тематики при підготовці контенту цих заходів.

Підвищення рівня градації сили рекомендацій при підготовці інноваційних пропозицій.

Збільшення кількості наукових розробок з питань модернізації медичного обслуговування населення, що страждає на соціально небезпечні хвороби (СНІД, туберкульоз тощо) з оформленням результатів у вигляді методичних рекомендацій та інформаційних листів.

Література. 1.Горбань А.Є. Аналітична оцінка інноваційної та винахідницької діяльності у сфері охорони здоров'я України у 2013 році / А. Є. Горбань, Л. І. Закрутько, О.В. Мислицький / Клінічна та експериментальна патологія. - 2014 - Т. XIII, № 1 (47) - С. 3-7. 2.Закон України "Про пріоритетні напрями інноваційної діяльності в Україні"// Відомості Верховної Ради України (ВВР). - 2012. - № 19-20. - С.166. 3.Лехан В.Н Стратегія розвитку охорони здоров'я: український вимір (монографія) / В.М. Лехан, Г.О. Слабкий, М.В. Шевченко. - К.: Цифра, 2009. - 50 с. 4.Наказ МОЗ України та НАМН від 13.11.2013 № 969/97 "Про удосконалення впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я" (http://www.moz.gov.ua) 5.Порядок підготовки основних засобів наукової комунікації для реалізації інноваційних технологій в медицині від 10.07.06: метод. Рекомендації. - К., 2006. - 23 с. 6.Постанова КМУ від 07.09.2011 №942. "Про затвердження переліку пріоритетних тематичних напрямів наукових досліджень і науково-технічних розробок на період до 2015 року" - http://zakon2.rada.gov.ua/ 7.Постанова КМУ від 12.03.2012 № 294 "Деякі питання

визначення середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності галузевого рівня на 2012-2016 роки" http://zakon0.rada.gov.ua/ 8.Постанова КМУ від 17.05.2012 № 397 "Деякі питання визначення середньострокових пріоритетних напрямів інноваційної діяльності галузевого рівня на 2012-2016 роки" http://zakon.nau.ua/ 9.Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2014 році та Реєстр медичних виставок, які проводитимуться в Україні у 2014 році. - Київ, 2014. - 126 с. 10.Сачек М.М., Малахова И.В., Куницкий Д.Ф., Хейфец Н.Е., Дудина Т.В., Новик И.И. Внедрение результатов научных исследований и разработок в практическое здравоохранение - основной критерий эффективности медицинской науки. // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. - 2011. - №2. - С.30-34.11.Совсун І., Новосад Г. "Горизонт 2020". Що це дасть українській науці. (http://life.pravda.com.ua/society/2015/03/20/191251/). 12.Уваренко А.Р. Доказова медицина у спектрі наукової медичної інформації, галузевої інноваційної політики та якості медичного забезпечення / А.Р. Уваренко, Б.О. Ледощук, З.М. Митник. - К.: Здоров'я, 2009. - 176 с.

МОНИТОРИНГ ИНФОРМАЦИОННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ В УКРАИНЕ ПО НАПРАВЛЕНИЯМ "СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА" И "ОРГАНИЗАЦИЯ И УПРАВЛЕНИЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ" В 2014 ГОДУ

О.В.Любинець, Л.И. Закрутько, А.Е. Горбань, Е.В. Потапов, О.В.Мислицький

Резюме. Представлены результаты информационного обеспечения по направлениям "Социальная медицина" и "Организация и управление здравоохранением" в 2014 Проанализированы инновационные предложения, для внедрения в практику здравоохранения Украины на принципах доказательной медицины с учетом Шкалы градации доказательств и силы рекомендаций.

Констатирована необходимость повышения количества научных медицинских форумов, расширение диапазона научных разработок по модернизации медицинского обслуживания населения, страдающего социально опасными болезнями (СПИД, туберкулез и т.д.) и требований к уровню градации силы рекомендаций при разработке инновационных предложений.

Ключевые слова: социальная медицина, организация и управление здравоохранением, научные медицинские форумы, инновационные предложения, методические рекомендации, информационные письма.

MONITORING INFORMATION PROVISION IN UKRAINE IN "SOCIAL MEDICINE" AND "ORGANIZATION AND MANAGEMENT OF HEALTH" IN 2014

O.V.Lyubinets , L.I. Zakrutko, A.E.Gorban,

E.V. Potapov, O.V. Myslytskyy

Abstract. Present results provide information in "Social medicine" and "Organization and Health Management" in 2014. Analyzed innovative proposals for practical implementation of Health of Ukraine on the principles of evidence-based medicine scales grading evidence and strength of recommendations.

The need to increase the number of scientific medical forums, expanding the range of scientific research on the modernization of medical care, suffering from socially dangerous diseases (AIDS, tuberculosis, etc.) and graduation requirements for the strength of recommendations in the development of innovative proposals.

Key words: social medicine, organization and management of health care, scientific medical forums, innovative proposals, recommendations, information letters.

Ukrainian Centre of scientific Medical Information and Patent-licence Work of MPH of Ukraine (Kyiv)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.06-13.

Надійшла до редакції 20.03.2015

© О.В.Любінець, Л.І. Закрутько, А.Є. Горбань, Е.В. Потапов, О.В.Мислицький, 2015

УДК 616.314.17+612.017.11] - 001.5

О.В. Авдєєв

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"

ІМУНОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У ТВАРИН З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ПАРОДОНТИТОМ ЗА ЗМІНЕНОЇ РЕАКТИВНОСТІ

***Ключові слова**: генералізований пародонтит, сироватка крові, імунітет, циркулювальні імунні комплекси, фагоцитарна активність лейкоцитів.*

***Резюме.** У статті наведено результати досліджень імунологічних змін у сироватці крові щурів із запаленням в пародонті за зміненої реактивності. Встановлено, що розвиток пародонтиту у вигляді гіпоергічної та гіперергічної експериментальної моделі, супроводжується змінами кількості циркулювальних імунних комплексів, активності комплементу, відсотка фагоцитуючих лейкоцитів, фагоцитарного числа, індексу фагоцитарної активності. Причому ці порушення виявляються в різному ступені і мають різну спрямованість, що свідчить про різні механізми розвитку запального процесу в пародонті.*

Вступ

Дистрофічно-запальні захворювання пародонта є найбільш поширеною патологією в стоматології. Генералізований пародонтит має не тільки різні прояви клінічної картини хвороби в окремих хворих, але й у динаміці патологічного процесу в пародонті у кожного хворого [1]. Розвиток генералізованого пародонтиту слід розглядати як результат взаємодії мікробного чинника й організму хворого. На даний час різнобічно вивчено вплив мікробного, травматичного, імунного, судинного та інших місцевих факторів у розвитку генералізованого пародонтиту. Вивчені особливості перебігу на тлі супутньої патології організму. З одного боку, перебіг місцевої запальної реакції залежить від імунобіологічних властивостей організму даного пацієнта, з іншого - вогнище запалення в тканинах пародонту впливає на цілий організм. Виникає замкнуте коло, що погіршує репарацію пошкоджених тканин і відновлення імунного гомеостазу [2].

Одними з причин відсутності стійкого ефекту після проведеної терапії з приводу пародонтиту можуть бути як дисбіотичні явища в порожнині рота із порушенням стабільності нормальної мікрофлори, так і зміни реактивності організму в цілому. Цьому сприяє ріст агресивності навколишнього середовища, вплив стресорних факторів, збільшення серед населення осіб з різного роду імунодефіцитами, нераціональне застосування антибіотиків [3]. Не виключено, що й комплексна терапія генералізованого пародонтиту, яка включає використання антимікробних засобів із широким спектром дії, може сприяти тотальному пригніченню ендигенної мікрофлори порожнини рота й усіх ланок імунного захисту [4].

Враховуючи патоімунні механізми формування запального процесу в пародонті, виникає необхідність поглибленого вивчення патогенезу захворювань пародонту з позиції змін реактивності організму. [5, 6]. Вивченню останнього фактора присвячено ряд робіт, в яких вивчали морфологічні особливості розвитку запальних захворювань пародонта при зміні реактивності організму [7, 8]. У розвитку запальної реакції важливим компонентом є елімінація некротичних мас, що мають всі ознаки антигенності та забезпечення процесу ремоделювання. Контроль за реалізацією цих процесів здійснюється імунною системою. Одними із ініціаторів такого реагування організму є макрофаги, які належать до облігатних антигенпрезентуючих клітин. Стимуляція в цих умовах імунної відповіді сприяє синтезу антитіл, активації системи комплементу, утворенню імунних комплексів з наступним їх руйнуванням, що є важливим механізмом збереження гомеостазу. Враховуючи неоднозначні дані наукових джерел та отримані результати, які відображають суттєвий вплив типу запальної реакції на стан ендогенної інтоксикації, кількість та функціональну активність лейкоцитів [9, 10], нами були проведені дослідження імунологічних змін організму експериментальних тварин за зміненої реактивності: фагоцитарної активності лейкоцитів, вмісту циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та активності комплементу крові тварин.

Мета дослідження

Проведення порівняльної оцінки імунологічних змін у тварин із запаленням у пародонті за зміненої реактивності, що, можливо, дасть пояснення щодо пускових механізмів пошкодження і, насамперед, діяти цілеспрямованими лікувальними заходами.

© О.В. Авдєєв, 2015

Матеріали і методи

Досліди проведено на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г, віком 5-6 місяців, яких розподілили на три групи: I група - 10 білих щурів із гіпоергічною реакцією; II група - 10 білих щурів із гіперергічною реакцією; III група - 10 білих щурів із нормергічною реакцією - контрольна група, яким внутрішньом'язово уводили 1 мл фізіологічного розчину. Моделювання гіпоергічної реакції проводили шляхом внутрішньом'язового введення алкілуючого цитостатика циклофосфану (ВАТ "Київмедпрепарат", Україна) протягом 7 днів щоденно з розрахунку 10 мг/кг [11]. Моделювання гіперергічної реакції проводили шляхом внутрішньом'язового введення імуностимулятора полісахаридної природи - пірогеналу (НДІЕМ ім. М.Ф. Гамалеї РАМН, Росія) протягом 7 днів щоденно з розрахунку 10 мкг/кг на одну тварину на фізіологічному розчині [7].

Забій та забір крові під тіопенталовим наркозом проводили через 7 діб після початку експерименту.

Визначення вмісту циркулювальних імунних комплексів (ЦІК) в сироватці крові проводили методом преципітації з 3,5 % розчином поліетиленгліколю (молекулярна маса 6000) [12]. Рівень ЦІК вимірювали на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 280 нм і виражали в одиницях оптичної щільності (ум.од.).

В основі методу визначення активності комплементу лежить гемоліз сенсибілізованих баранячих еритроцитів у присутності сироватки кролика, імунізованого баранячими еритроцитами (гемолітична сироватка) [13].

Визначення фагоцитарної активності лейкоцитів базується на здатності поліморфноядерних лейкоцитів та моноцитів периферичної крові адсорбувати на своїй поверхні, поглинати і перетравлювати мікробну тест-культуру. Визначали наступні показники: відсоток фагоцитуючих лейкоцитів - кількість лейкоцитів зі ста, що проявили фагоцитарну активність, фагоцитарне число - число мікробів, поглинутих в середньому одним лейкоцитом і вираховували індекс фагоцитарної активності [14]. Кількісні показники обробляли методом варіаційної статистики.

Обговорення результатів дослідження

В умовах зміненої реактивності організму виникав запальний процес в тканинах пародонта, що проявлявся зменшенням маси тіла тварин [9], гіперемією, набряком, кровоточивістю, ерозіюванням ясен, зменшенням висоти ясенного сосочка, руйнуванням кругової зв'язки, оголенням кореня зуба і, як показали наші попередні дослідження [7, 8], появою пародонтальних кишень при гіперергії - від 110 мкм до 550 мкм (вкритих епітелієм), при гіпоергії - від 88 мкм до 792 мкм (з переважанням некрозу) нижче рівня емалево-цементної межі, що відповідає середньому ступеню важкості пародонтиту. Поряд із тим, аналіз отриманих результатів свідчить про те, що виникають певні розлади у функціонуванні імунної системи організму тварин. Так, оцінюючи спектр показників крові експериментальних тварин з пародонтитом, переконуємося в тому, що практично абсолютна більшість з них значно відрізнялися від контролю (рис. 1, 2).

Вміст ЦІК в сироватці крові залежить від ряду чинників, зокрема активності В-лімфоцитів продукувати імуноглобуліни. Той факт, що при розвитку гіперергічного запалення в пародонті концентрація ЦІК перевищувала контрольні показники в 9 разів, говорить про надмірну активність В-лімфоцитів. ЦІК є патогенними в індукції

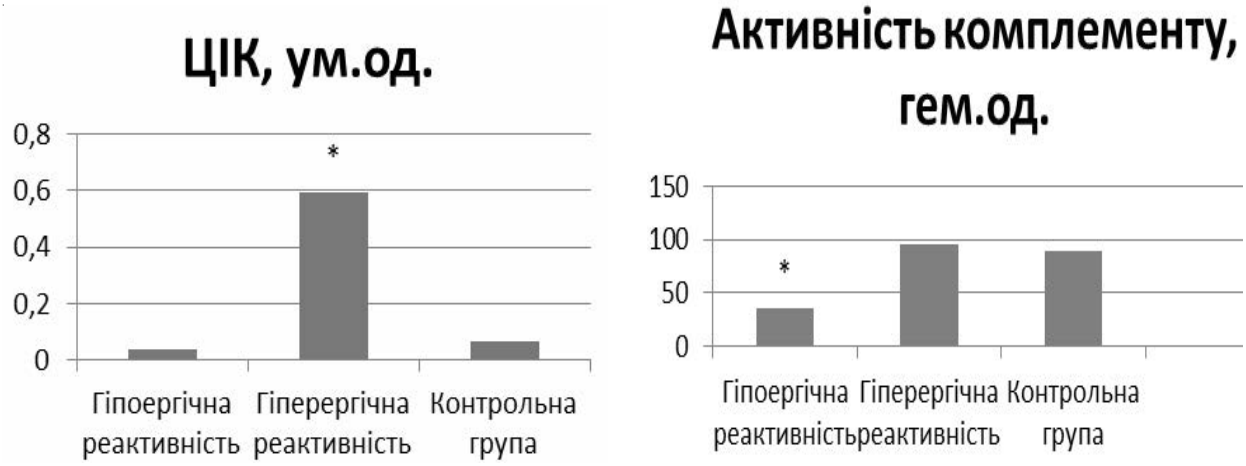

Рисунок 1 - Вміст циркулюючих імунних комплексів та активність комплементу сироватки крові щурів з різним типом запальної реакції

Примітка: * - відхилення показника достовірно відносно контрольної групи.

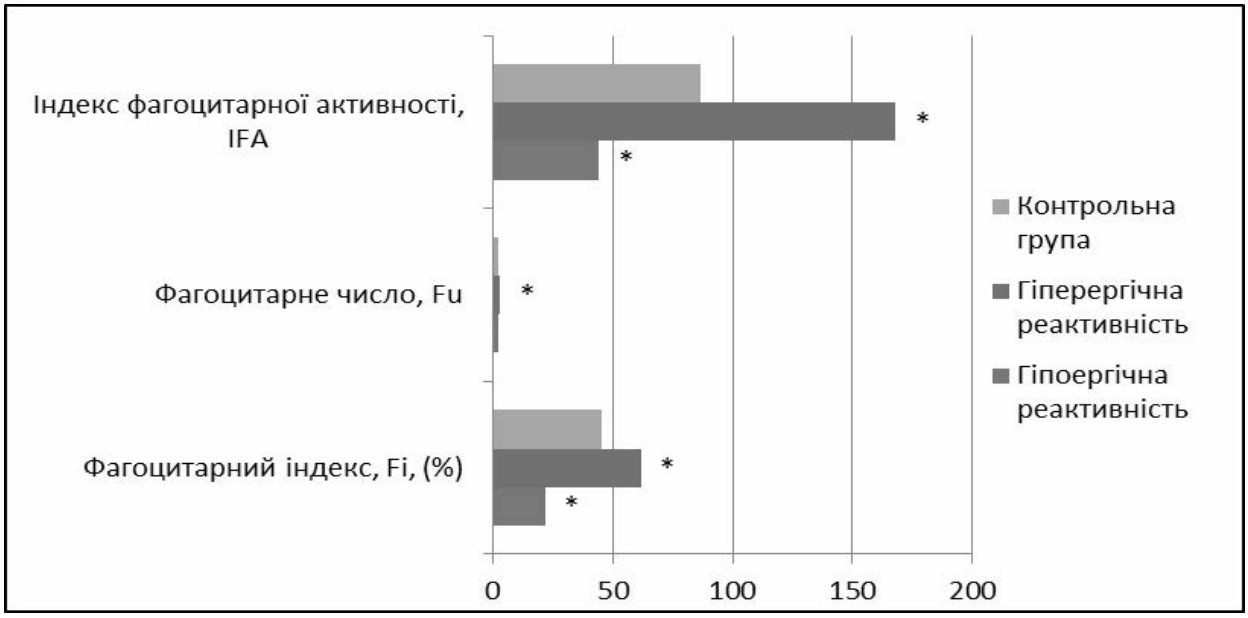

Рисунок 2 - Фагоцитарна активність нейтрофілів сироватки крові щурів з різним типом запальної реакції

Примітка: * - відхилення показника достовірно відносно контрольної групи

і підтримці багатьох імунозапальних процесів. Не виключено, що зниження концентрації ЦІК в гіпоергічній групі в 1,65 раза може бути результатом не стільки зниження продукції імуноглобулінів В-клітинами, скільки осіданням імунних комплексів в мікроциркуляторному руслі з проявом in situ своєї патогенетичної значущості.

Наші дослідження показали, що зміни вмісту ЦІК в сироватці крові співпадали зі змінами концентрації комплементу (СН50). Спостерігали зростання СН50 на 7,7 % при гіперергії та зменшення у 2,5 раза - при гіпоергії ($p<0,05$). Зменшення СН50 в гіпоергічній групі може бути пов'язано зі зменшенням усіх анаболічних процесів в організмі та в пародонті зокрема [8].

Безпосереднє відношення до вмісту в периферичному руслі імунних комплексів мають клітини моноцитарно-фагоцитарної системи. Субстрати цієї системи відіграють ключову роль в реалізації широкого спектру імунних реакцій: від активації прозапального каскаду на початкових етапах його розвитку, до включення систем продукції протизапальних медіаторів. Оцінка стану клітин моноцитарно-фагоцитарної системи, зокрема, сегментоядерних нейтрофілів периферичної кровіток клітин, що фагоцитували, тобто фагоцитарний індекс (Fi, %) у 2,09 раза ($p<0,05$), при гіперергії він збільшувався у 1,37 раза ($p<0,05$). Аналіз фагоцитарної активності лейкоцитів показав зменшення індексу фагоцитарної активності (IFA) при гіпоергії у 1,96 раза ($p<0,05$). Зростання вищевказаного показника у гіперергічній групі тварин було у 1,94 раза ($p<0,05$). Проте, як при гіпо-, так і при гіперергії зростала поглинаюча активність кожної клітини, що фагоцитувала, - фагоцитарне число (Fu) на 6,25 % та 41,7 % при гіпоергії та гіперергії відповідно.

Висновки

Розвиток пародонтиту середнього ступеня тяжкості у вигляді гіпоергічної та гіперергічної експериментальної моделі, супроводжується вираженим порушенням в усіх ланках імунної системи організму:

- в гуморальній ланці - збільшення концентрації комплементу, значне наднакопичення ЦІК, а, отже, підвищена продукція В-клітинами імуноглобулінів при гіперергії, значне зменшення концентрації комплементу та ЦІК - при гіпоергії;

- у моноцитарно-фагоцитарній системі спостерігали різну спрямованість змін фагоцитарного індексу і індексу фагоцитарної активності: збільшення цих показників при гіперергії і зменшення - при гіпоергії;

- збільшення фагоцитарного числа свідчило, швидше за все, про деяку автономність процесу фагоцитозу і незалежність від реактивності організму.

Отримані результати свідчать про наявність різних механізмів розвитку запального процесу в пародонті. Відповідно, виникає питання про визначення характеру запального процесу у конкретного хворого для проведення або не проведення корекції стану імунної системи чи у бік імуносупресії, чи - імуностимуляції.

Перспективою подальших досліджень є

використання напрацювань у клініці.

Література. 1. Данилевський Н. Ф. Заболевания пародонта / Н. Ф. Данилевский, А. В. Борисенко. - Киев : Здоров'я, 2000. - 461 с. 2. Рыбаков А. И. Иммунокоррекция при воспалительных заболеваниях пародонта / А. И. Рыбаков, В. Н. Исаев, Т. П. Иванюшко [и др.] // Иммунология. - 1996. - № 6. - С. 57-59. 3. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. - Одесса, 2005. 74 с. 4. Грудянов А. И. Применение таблетированных форм пробиотиков бифидумбактерина и ацелакта в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А. И. Грудянов, Н. А. Дмитриева, Е. В. Фоменко // Стоматология. - 2002. - № 1. - С. 39-43. 5. Мельничук Г. М. Генералізований пародонтит і пародонтоз: маркери спадкової схильності, патогенетичні механізми метаболічних порушень та їх комплексна корекція : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.22 "Стоматологія" / Г. М. Мельничук. - Одеса, 2008. - 38 с. 6. Коленко Ю. Г. Імунні порушення у хворих на генералізований пародонтит та їх корекція у комплексному лікуванні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.22 "Стоматологія" / Ю. Г. Коленко. - Київ, 2002. - 17 с. 7. Авдєєв О. В. Флогогенний вплив імунотропного препарату на тканини пародонта в експерименті / О. В. Авдєєв // Вісн. наукових досліджень - 2010. - № 3 (60). - С.104-106. 8. Авдєєв О. В. Морфологічні зміни пародонта в щурів при розвитку гіпореактивності / О. В. Авдєєв // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2010. - № 2 (13). - С. 16-18. 9. Авдєєв О. В. Порівняльна оцінка загальнофізіологічних змін у тварин із запаленням у пародонті за зміненої реактивності / О. В. Авдєєв // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2011. - Т. 11, Вип. 2 (34). - С.4-6. 10. Авдєєв О. В. Стан ендогенної інтоксикації у тварин із запаленням у пародонті за зміненої реактивності / О. В. Авдєєв // Медична хімія. - 2011. - Т. 13, № 1. - С. 126- 129. 11. Патент 57189 Україна, МПК (2011.01) A61K 31/00 G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання пародонтита / Авдєєв О. В.; Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського. - № u201010071; заявл. 16.08.2010; опубл. 10.02.2011, Бюл. № 3, 2011 р. 12. Гриневич Ю. А. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных / Ю. А. Гриневич, А. М. Алферов // Лабораторное дело. - 1981. - № 8. - С. 493-495. 13. Козлюк А. С. Иммунологические методы в гигиенических исследованиях / А. С. Козлюк, Л. А. Анисимов, И. Г. Шройт. - Кишинев : Штиинца, 1987. - 115 с. 14. Чернушенко Е. Ф. Иммунологические исследования в клинике / Е. Ф. Чернушенко, Л. С. Когосова. - К. : Здоров'я, 1978. - 159 с.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ У ЖИВОТНЫХ С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ ИЗМЕНЕННОЙ РЕАКТИВНОСТИ

А.В. Авдеев

Резюме. В статье приведены результаты исследований иммунологических изменений в сыворотке крови крыс с воспалением в пародонте при измененной реактивности. Установлено, что развитие пародонтита в виде гипоэргической и гиперэргической экспериментальной модели, сопровождается изменениями количества циркулирующих имунных комплексов, активности комплемента, процента фагоцитирующих лейкоцитов, фагоцитарного числа, индекса фагоцитарной активности. Причем эти нарушения были различной степени и имели различную направленность, что свидетельствует о различных механизмах развития воспалительного процесса в пародонте.

Ключевые слова: генерализованый пародонтит, сыворотка крови, иммунитет, циркулирующие иммунные комплексы, фагоцитарная активность лейкоцитов.

IMMUNOLOGICAL CHANGES IN ANIMALS WITH EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AT ALTERED REACTIVITY

A.V. Avdeev

Abstract. The results of studies of immunological changes in serum of rats with inflammation in periodontitis at altered reactivity are cited in the article.

Experiments were conducted on 30 white nonlinear male rats weighing 180-200 g, aged 5-6 months who were divided into three groups: I group - 10 rats with hypoergic reaction; the second group - 10 rats with hyperergic reaction; the one group - 10 rats with normergic reaction - control group.

It has been established that the development of periodontitis foth hypoergic and hyperergic experimentalgroup, was accompanied by changes in the number of circulating immune complexes: in hyperergic periodontitis concentration exceeded 9 times decrease of their concentration was observed 1,65 times in hypoergic group; complement activity increased 7,7 % in hyperergic group and decreased in 2,5 times in hypoergic group; phagocytic index increased 1,37 times in hyperergic group and decreased to 2,09 times in hypoergic group; changes of phagocytic number were one -derected, it increased in both groups 6,25 % and 41,7 % in hypoergic and hyperergic ones correspondigly; index of phagocytic activitychanged in the folloving way: it decreased 1,96 times in hypoergic group and increased 1,94 times in hyperergic group

The obtained testify to the existence of different mechanisms of inflammation in periodontitis. Accordingly, there is the question of determining the nature of inflammation in concrete patient to choose the effect on immune system either to the side of immunosuppression, or immunostimulation. The use of the obtained data in the clinic of therapeitic stomatology will be perspective.

Key words: generalized periodontitis, blood serum, immunity, circulatory immune complexes, phagocytosis activity of leucocytes.

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky Ministry of Health of Ukraine

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.14-17.

Надійшла до редакції 05.02.2015
Рецензент – проф. О.Б.Бєліков
© О.В. Авдєєв, 2015

УДК 616.33-002-07:579.835.12

А.А. Авраменко

Николаевский Национальный университет им. В.А. Сухомлинского, Центр прогрессивной медицины и реабилитации "Rea+Med", г. Николаев,

ВЛИЯНИЕ ДУОДЕНОГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА НА ЧАСТОТУ ВЫЯВЛЕНИЯ АКТИВНЫХ ФОРМ ХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СЛИЗИСТОЙ РАЗНЫХ ЗОН ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ НЕАТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Ключевые слова: *хронический неатрофический гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, активные формы хеликобактерной инфекции, частота выявления.*

Резюме. *Было проведено комплексное обследование 86 больных хроническим неатрофическим гастритом с дуоденогастральным рефлюксом, которое включало pH-метрию, эзофагогастродуоденоскопию, двойное тестирование на хеликобактерную инфекцию и гистологические исследования слизистой желудка по 4 - м топографическим зонам. Было выяснено, что частота выявления активных форм хеликобактерной инфекции была наибольшая - 100 % - на слизистой тела желудка по малой кривизне, а наименьшая - 28 % - на слизистой тела желудка по большой кривизне.*

Введение

В 1983 году австралийские учёные Б. Маршалл и Дж. Р. Уоренн открыли бактерию, получившую название Helicobacter pylori (HP). Определение её роли в этиологии таких заболеваний, как хронический гастрит типа В (хронический неатрофический гастрит), язвенная болезнь, рак желудка и MALT-лимфома, поставило вопрос о достоверном и о своевременном её выявлении [4]. Нынешние позиции ведущих гастроэнтерологов, которые входят в Европейскую группу по борьбе с хеликобактерной инфекцией, по отношению к способам тестирования на HP-инфекцию сводятся к тому, что ведущими методами являются дыхательный тест и стул-тест, которые признаются равноценными и которые так удобны для пациентов, так как являются не инвазивными [6, 7, 10]. Однако такие методы имеют и свои изъяны, так как они не могут контролировать слизистую тела желудка по малой кривизне в средней - верхней трети [3]. Кроме того, ряд факторов, таких как применение накануне исследования препаратов висмута, антибиотиков, сукральфата, ингибиторов протонной помпы, могут способствовать переходу активных форм HP-инфекции в неактивную и способствовать получению ложноотрицательных результатов при применении уреазного теста, который обычно проводят при помощи биоптатов слизистой, взятых стандартно в антральном отделе желудка по большой кривизне, и стул-теста [1, 2, 3, 4, 5, 12]. Кроме этого, существует естественный фактор, который влияет на активную форму HP-инфекции: это - желчь, которая попадает при дуоденогастральном рефлюксе в полость желудка и способствует образованию неактивных форм [4]. В доступной нам литературе не отражены данные о частоте выявления активных форм хеликобактерной инфекции в разных зонах желудка у больных хроническим хеликобактериозом при наличии дуоденогастрального рефлюкса, что и стало поводом для нашей работы.

Цель исследования

Определить частоту выявления активных форм хеликобактерной инфекции в разных зонах желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом при наличии дуоденогастрального рефлюкса.

Материалы и методы

В период с декабря 2012 года по декабрь 2013 года на базе эндоскопического кабинета Центра прогрессивной медицины и реабилитации "Rea+Med" г. Николаева было первично комплексно обследовано 86 пациентов хроническим неатрофическим гастритом, у которых при проведении эндоскопии был выявлен дуоденогастральный рефлюкс. Возраст пациентов колебался от 19 до 48-ми лет (средний возраст составил 31,5 ± 1,23 года); лиц мужского пола было 47 (54,7%), женского - 39 (45,3 %).

Комплексное обследование включало: пошаговую внутрижелудочную pH - метрию по методике Чернобрового В.Н. [1]; эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) по общепринятой

© *А.А.Авраменко, 2014*

методике [11]; двойное тестирование на HP: тест на уреазную активность и микроскопирование окрашенных по Гимза мазков-отпечатков, материал для которых брался во время проведения эндоскопии из 4-х топографических зон: из средней трети антрального отдела и тела желудка по большой и малой кривизне по разработанной нами методике [1, 8], а также гистологические исследования слизистой желудка, материал для которых брался из тех же зон, по общепринятой методике с учётом последних классификаций [1, 11].

Последовательность обследования: сначала больным проводилась pH-метрия, а после - ЭГДС с забором биопсийного материала для проведения тестирования на HP и гистологических исследований слизистой 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 оценкою вероятности отклонений (m). Изменения считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Статистические расчёты выполнялись с помощью электронных таблиц Exel для Microsoft Office.

Обсуждение результатов исследований

При проведении pH-метрии были выявлены все уровни кислотности, кроме гиперацидности выраженной и анацидности: гиперацидность умеренная - у 2 пацентов (2,2 %), нормацидность - у 17 (19,8%), гипоацидность умеренная - у 31-го (36,1%), гипоацидность выраженная - у 36 (41,9%).

При проведении ЭГДС у всех больных в 100% случаев было подтверждено наличие дуоденогастрального рефлюкса с наличием в полости желудка от 30 до 100 мл желчи. При анализе эндоскопической картины у трех (3,5%) пациентов была выявлена язвенная болезнь с локализацией язвенного дефекта в луковице двенадцатиперстной кишки в стадии начальной и неполной эпителизации (размеры язвенных дефектов колебались от 0,7 до 1,0 см). У 18 (20,9%) пациентов имелись проявления перенесенных в прошлом язв в виде рубцовой деформации разной степени выраженности. При анализе данных гистологических исследований у всех больных в 100% случаев было подтверждено наличие хронического неатрофического гастрита как в активной, так и в неактивной стадии разной степени выраженности.

При тестировании на HP хеликобактерная инфекция была выявлена в 100% случаев при степени обсеменения от (+) до (+ + +). Данные по частоте выявления и степени обсеменения слизистой желудка активными формами HP-инфекции по топографическим зонам желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом отражены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Частота выявления активных форм HP-инфекции на слизистой различных топографических зон желудка у больных хроническим неатрофическим гастритом при дуодено-гастральном рефлюксе (n = 86)

Название топографической зоны желудка							
Антральный отдел желудка				Тело желудка			
Большая кривизна		Малая кривизна		Большая кривизна		Малая кривизна	
число	*%*	*число*	*%*	*число*	*%*	*число*	*%*
41	47,7	56	65,1	28	32,6	86	100

Примечание: n - количество исследований

При сравнительном анализе данных по частоте выявления и средней степени обсеменения HP-инфекцией слизистой желудка по топографическим зонам можно отметить достоверно ($p < 0,05$) более высокий уровень обсеменения слизистой активными формами HP-инфекции в теле желудка по малой кривизне по сравнению с степенью обсеменения в антральном отделе желудка по большой и по малой кривизне, а также слизистой в теле желудка по большой кривизне. Степень обсеменения HP-инфекцией слизистой антрального отдела желудка и по большой и по малой кривизне достоверно ($p < 0,05$) выше, чем степень обсеменения слизистой тела желудка по большой кривизне, что является прямым следствием наименее частого выявления HP-инфекции в этой зоне желудка по сравнению с другими зонами.

Полученные данные можно трактовать с позиции неоднородности воздействия дуодено-

Таблица 2

Степень обсеменения слизистой желудка HP - инфекцией по топографическим зонам у больных хроническим неатрофическим гастритом при дуодено-гастральном рефлюксе (n = 86)

Топографические зоны желудка	Степень обсеменения слизистой желудка активными формами HP-инфекцией по зонам (+) / (M ± м)
Антральный отдел	а) 1,87 ± 0,18; б) 1,96 ± 0,18
Тело желудка	а) 1,04 ± 0,18; б) 2,89 ± 0,18

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

гастрального рефлюкса на активные формы HP-инфекции при расположении бактерий в различных зонах желудка. Слизистая тела желудка по большой кривизне максимально долго подвергается воздействию таких негативных факторов для активной формы HP-инфекции как желчь и содержащий ферменты поджелудочной железы панкреатический сок, которые попадают в полость желудка при дуоденогастральном рефлюксе [1]; средняя-верхняя треть тела желудка по малой кривизне из-за удалённости наименее подвержена этому воздействию, что позволяет HP максимально сохраниться в активной форме именно в этой зоне желудка [1,3]. Низкий уровень кислотности обусловлен защелачивающим эффектом забрасываемой желчи (pH печёночной желчи - 7,5-8,2, pH желчи из жёлчного пузыря - 6,5 - 7,5) [12].

Выводы

1.При обследовании 86 больных хроническим неатрофическим гастритом при дуоденогастральном рефлюксе наибольшая частота выявления активных форм хеликобактерной инфекции - 100 % - была отмечена на слизистой тела желудка по малой кривизне, а наименьшая - 28 % - на слизистой тела желудка по большой кривизне.

2.Данные результаты обязуют проводить двойное тестирование на HP-инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков) из четырех топографических зон желудка для получения более достоверных данных.

Перспективы дальнейших исследований

Изучить достоверность дыхательного теста в сравнении с данными, полученными при двойном тестировании на HP-инфекцию (уреазный тест и микроскопирование окрашенных мазков-отпечатков) из четырёх топографических зон желудка.

Литература. 1. 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 гастроентер. - 2014. - № 2 (76). - С. 19 -26. 2. Авраменко А.А. Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой желудка / А.А. Авраменко // Сучасна гастроентер. - 2014. - № 3 (77) . - С. 22 - 26. 3. Авраменко А.А. Достоверность тестов по выявлению хеликобактерной инфекции у больных хроническим хеликобактериозом / А.А. Авраменко, И.Н. Шухтина // Клін. та эксперим. патол. - 2012. - Т.XI, № 4(42). - С.4 - 7. 4. Авраменко А. А. Хеликобактериоз / А. А. Авраменко, А. И. Гоженко. - Николаев, "Х- press полиграфия", 2007. - 336 с. 5. 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. 6. Бичков М. А. Надійність антигенного калового тесту в діагностиці гелікобактеріозу / М. А. Бичков // Сучасна гастроентерологія. - 2011. - № 6 (62). - С. 48-50. 7. Диагностическая значимость дыхательных тестов в диагностике инфекций Helicobacter pylori / И.В. Маев, С.И. Рапопорт, В.Б. Гречушников [и др.] // Клиническая медицина. - 2013. - № 2. - С.29 - 33. 8. Патент на корисну модель 17723 Украина, UA МПК A61B1/00 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. 9. Функциональная диагностика в гастроэнтерологии /учебно-методическое пособие // Саблин О. А., Гриневич В. Б., Успенский Ю. П. [и др.]. - СПб, 2002 г. - 240 с. 10. Эволюция представлений о диагностике и лечении инфекции Helicobacter pylori (по материалам консенсуса Маастрихт I V, Флоренция, 2010) / И.В. Маев, А.А. Самсонов, Д.Н. Андреев [и др.] // Вестник практического врача. - 2012. - № 1. - С.19 - 26. 11. Ендоскопія травного каналу. Норма, патологія, сучасні класифікації / В. Й. Кімакович, В. І. Нікішаєв, І. М. Тумак [та інш.] / за ред. В. Й. Кімаковича і В. І. Нікішаєва. - Львів: Видавництво Медицина Світу, 2008. - 208 с., іл. 12. Avramenko A.O. The effect of proton pump inhibitors on formation of inactive (coccoid) forms of H. pylori infection / A.O. Avramenko // Clinical Pharmacy. - 2013. - Vol. 17, No. 4. - P.15 - 17.

ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ АКТИВНИХ ФОРМ ГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ІНФЕКЦІЇ НА СЛИЗОВІЙ РІЗНИХ ЗОН ШЛУНКА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕАТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ ПРИ НАЯВНОСТІ ДУОДЕНО-ГАСТРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСУ

А.О. Авраменко

Резюме. Було проведено комплексне обстеження 86 хворих на хронічний не атрофічний гастрит при наявності дуоденогастрального рефлюксу, яке включало pH-метрію, езофагогастродуоденоскопію, подвійне тестування на

гелікобактерну інфекцію і гістологічні дослідження слизової шлунка по чотирьох топографічних зонах. Було з'ясовано, що частота виявлення активних форм гелікобактерної інфекції була найбільша - 100% - на слизовій тіла шлунка по малій кривині, а найменша - 28% - на слизовій тіла шлунка по великій кривині.

Ключові слова: хронічний не атрофічний гастрит, дуоденогастральний рефлюкс, активні форми гелікобактерної інфекції, частота виявлення.

THE FREQUENCY OF DETECTIONING OF REACTIVE HELICOBACTER PYLORI INFECTION ON THE MUCOSA OF VARIOUS STOMACH ZONES IN PATIENTS SIFFERING CHRONIC NON-ATROPHIC GASTRITIS WITH DUODENOGASTRIC REFLUX

A.A. Avramenko

Abstract. A comprehensive survey of 86 patients suffering from chronic non-atrophic gastritis with duodenal reflux which included pH meter, esophagogastroduodenoscopy, double testing of Helicobacter pylori infection and histological studies of the gastric mucosa to 4 - m topographic zones has been carried out. It was found that the incidence of active forms of H. pylori infection was the largest - 100% - in the body of the stomach mucosa in the small curvature, and the lowest - 28% - on the mucosa of the stomach body on the greater curvature.

Key words: chronic non-atrophic gastritis, duodenal reflux, active forms of H. pylori infection, the detection rate.

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.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.18-21

Надійшла до редакції 05.02.2015

Рецензент - проф. О.І. Федів

© А.А.Авраменко, 2015

УДК 616.1/.4-008.1-091-092.9:615.916:546.57

Н.Й. Андрійчук,

Л.І. Власик

Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці

МОРФОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ ПАТОМОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ ЩУРІВ НА ЕТАПІ ПЕРВИННОЇ ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ СРІБНИХ НАНОСФЕР

Ключові слова: *наночастинки срібла, гістопатологічні зміни, морфометричний аналіз, дозозалежність..*

Резюме. *Проведена оцінка гістопатологічних змін у внутрішніх органах піддослідних тварин, що виникли внаслідок внутрішньочеревного введення розчину наночастинок срібла сферичної форми розміром 45 нм упродовж 14 днів. У результаті експерименту виявлено оборотне набухання епітелію звивистих канальців нирок, гепатоцитів, ядер кардіоміоцитів, виражене венозне повнокров'я кіркової та мозкової речовини і сосочків нирки, центральних та периферійних відділів печінкових часточок, міокарда, стінок респіраторних відділів легень. Причому, після введення наночастинок в дозах 0,1, 1 та 5 мг/кг патоморфологічні зміни в мозковій тканині застосованими методами не виявлені. Морфометричний аналіз дозволив виміряти інтенсивність патоморфологічних змін під впливом срібних наносфер, яка зростає в ряду: серце, печінка, легені, нирки.*

Вступ

Оцінка потенційного ризику впливу наноматеріалів та наносрібла на здоров'я людини нерозривно пов'язана із вивченням закономірностей проявів їх біологічних і токсичних ефектів [4]. Вагоме значення при проведенні токсикогігієнічних досліджень належить морфометричному аналізу, який дає можливість об'єктивно оцінити їх результати та кількісно виміряти параметри морфологічних об'єктів.

Вже доведено, що токсичність наноматеріалів залежить від форми, розміру, вихідного матеріалу, площі поверхні, заряду, дози, шляху надходження, концентрації в органі-мішені, розчинності і тривалості дії [3].

У літературі описані дослідження гострої, підгострої та субхронічної токсичності наносрібла сферичної форми різних розмірів, введеного щурам, внутрішньошлунково, трансдермально та інгаляційно [1]. Виявлено розмірнозалежну [9], дозозалежну [6, 11, 12] та статевозалежну [5, 7, 8] кумуляцію срібла в тканинах внутрішніх органів щурів [10]. Аналіз даних літератури свідчить, що наночастинки срібла (НЧС), порівняно зі звичайними мікрочастками, володіють 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 [2]. У даних дослідженнях бракує інформації, щодо кількісної оцінки патоморфологічних змін, які виникають у внутрішніх органах, як результат шкідливої дії наносрібла.

© Н.Й. Андрійчук, Л.І.Власик, 2015

Мета дослідження

Оцінити гістопатологічні зміни у внутрішніх органах піддослідних тварин, що виникли внаслідок підгострого впливу in vivo НЧС сферичної форми.

Матеріали і методи

Досліди проводили на 32 статевозрілих щурах з дотриманням вимог біоетики, відповідно до "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Україна, 2011), які узгоджені з положенням Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з дослідницькими та іншими цілями (Страсбург, 1986). Евтаназія тварин здійснювалася згідно з діючими рекомендаціями та етичними стандартами у стані глибокого наркозу згідно до закону України № 3447-1 від 21.02.2006 р. "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Трьом групам тварин (по 8 щурів у кожній) щоденно, протягом 14 днів, внутрішньочеревно вводили розчин НЧС в дозах 5, 1 та 0,1 мг/кг. Четверта група - біологічний контроль. На 14 день тварин було виведено з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

Синтез сферичних наночастинок діаметром 45нм проводили шляхом додавання натрій боргідриду до розчину, що містив іони Ag+ та полівінілпіролідон. Після синтезу розчини вит-

римували в темряві до стабілізації оптичних характеристик формування наночастинок. Дослідження просвічувальної електронної мікроскопії показали, що отримані наноматеріали мають структуру сфер з поперечним діаметром близько 45 нм.

Для світлооптичного дослідження при гістологічному дослідженні біоптати тканин серця, нирки, печінки, легень, головного мозку фіксували в 10% нейтральному формаліні. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Проведена кількісна оцінка структурних змін із застосуванням стандартних методів морфометрії.

Обговорення результатів дослідження

Проведені патоморфологічні дослідження внутрішніх органів піддослідних тварин 2-ї (за дози 1 мг/кг), 3-ї (за дози 0,1 мг/кг) та 4-ї груп (контроль) свідчать про відсутність патологічних змін. При оцінці препаратів тканин щурів 1-ї групи (за дози 5 мг/кг) відмічені виражені зміни у внутрішніх органів, а саме в нирках, серці, печінці, легенях (табл.).

При патоморфологічному дослідженні виявлені зміни в нирках тварин 1-ї групи (за дози 5 мг/кг). Негативний вплив НЧС на ниркову тканину характеризується оборотнім набуханням епітелію звивистих канальців. При проведенні морфометричного аналізу, виявлено, що поширеність оборотного набухання епітелію звивистих канальців нирок тварин даної групи сягнула 70%, у вигляді гідропічного набухання. Крім цього, відмічене виражене венозне повнокров'я кіркової та мозкової речовини і сосочків (рис. 1). У ниркових клубочках морфологічних змін не виявлено.

Дослідження тканини печінки також вказує на пошкодження органу в тварин 1-ї групи. Виявлено оборотне набухання гепатоцитів, в основному у вигляді гідропічного набухання з поширеністю понад 40%, переважно периферолобулярних ділянок. Спостерігалося виражене венозне повнокров'я центральних та периферійних відділів печінкових часточок (рис.2).

Таблиця 1

Кількісна патоморфологічна оцінка шкідливого впливу срібних наносфер у щурів

Доза НЧС, мг/кг	Нирки[1]	Печінка[2]	Серце[3]	Серце [4]	Легені[5]	Головний мозок
0,1	-[6]	-	-	-	-	-
1	-	-	-	-	-	-
5	72,0±0,6%	44,0±0,9%	55±0,8%	28±0,7%	68,0±1,7%	-

Примітки: 1.Поширеність оборотного набухання епітелію звивистих канальців нирок, %
2.Поширеність оборотного набухання гепатоцитів, %
3.Поширеність оборотного набухання ядер кардіоміоцитів, %
4.Поширеність набухання ядер кардіоміоцитів, %
5.Поширеність повнокров'я кровоносних судин у стінках респіраторних відділів легень, %
6. «-» - змін не виявлено

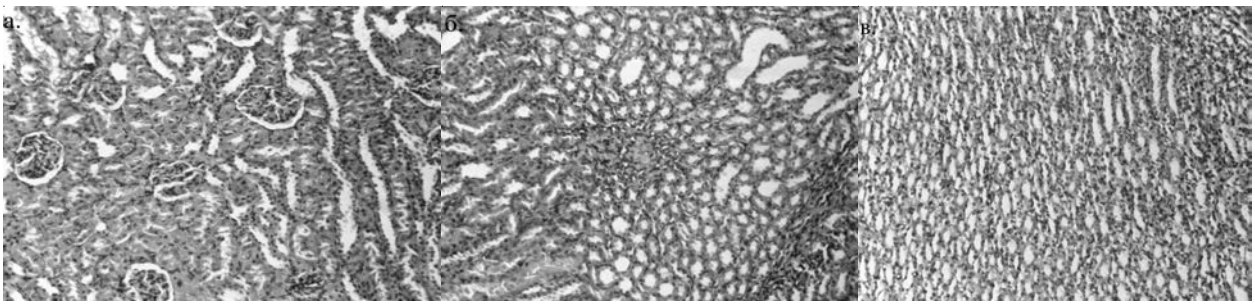

Рис. 1. 1 група дослідження. Нирка щура. Кіркова (а.), мозкова речовина (б.), сосочок (в). Мікрофотографії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х

Негативний вплив розчину НЧС на міокард виявлено при гістопатологічному дослідженні тканини серця щурів 1-ї групи, що характеризується набуханням ядер кардіоміоцитів з поширеністю понад 50%. Крім цього відмічалося нерівномірне венозне повнокров'я міокарда (рис. 3).

У легенях піддослідних тварин відмічені пато-

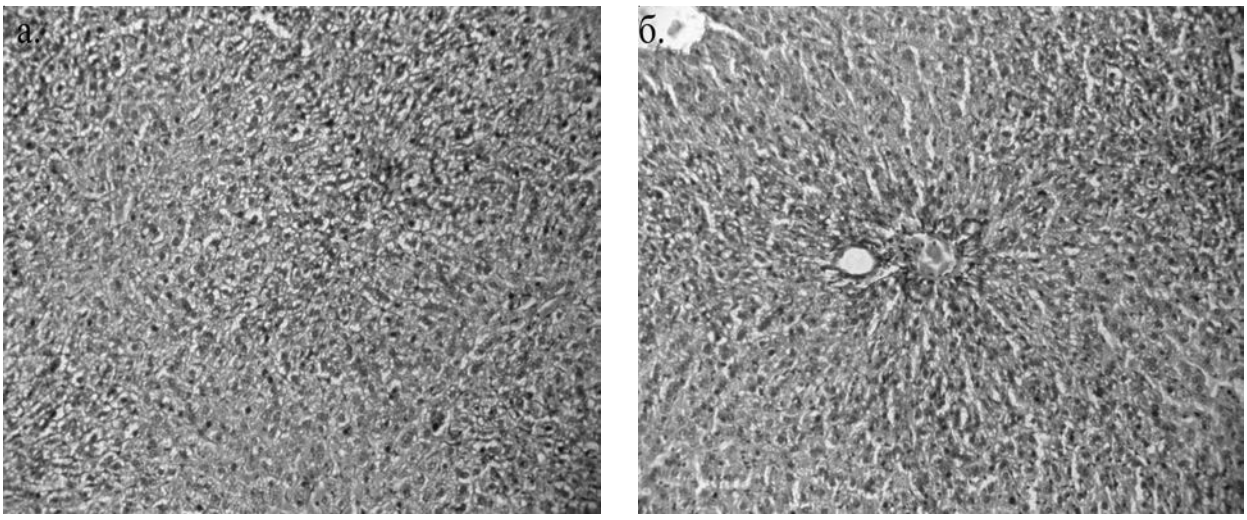

Рис. 2. І група досліджень. Печінка щура. Центральні (а.) та периферійні відділи (б.) печінкових часточок. Мікрофотографії. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х.

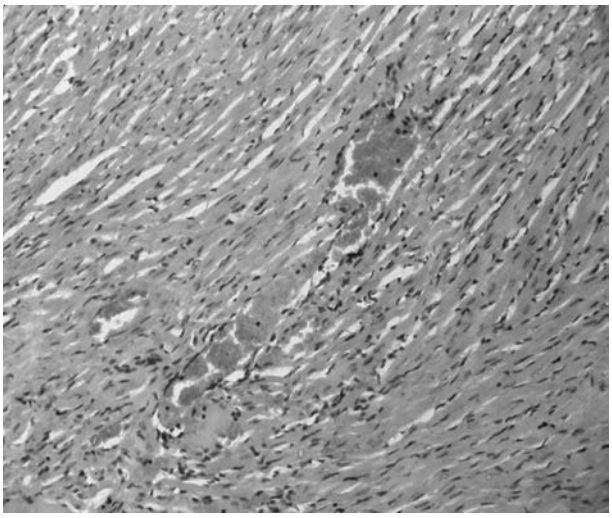

Рис. 3. І група досліджень. Серце щура. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х

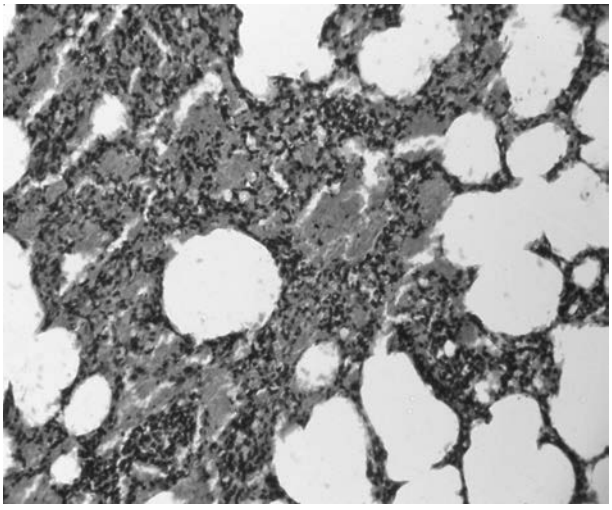

Рис. 4. І група досліджень. Легені щура. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х

логічні зміни в стінках респіраторних відділів органу в препаратах щурів 1-ї групи. Так, спостерігалося нерівномірне венозне повнокров'я з охопленням близько 70% стінок респіраторних відділів легень (альвеол та респіраторних бронхіол). Альтерації епітелію не було виявлено (рис. 4).

Токсична дія НЧС при гістопатологічному дослідженні головного мозку піддослідних тварин не виражена. Патологічні зміни у мозковій тканині застосованими методами не виявлені (рис.5).

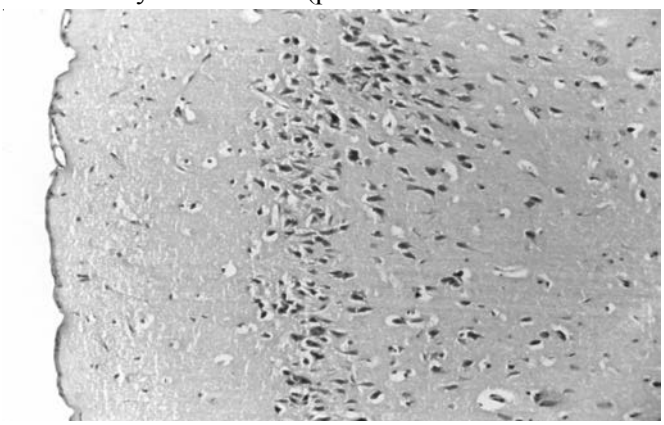

Рис. 5. І група досліджень. Головний мозок щура. Мікрофотографія. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об.20х. Ок.10х

Висновки

1.Внутрішньочеревне введення щурам упродовж 14 днів срібних наносфер розміром 45 нм у дозі 5 мг/кг супроводжується оборотним набуханням епітелію звивистих канальців нирок, гепатоцитів, ядер кардіоміоцитів, вираженим венозним повнокров'ям кіркової та мозкової речовини і сосочків нирки, центральних та периферійних відділів печінкових часточок, міокарда, стінок респіраторних відділів легень.

2. Після введення НЧС в дозах 0,1, 1 та 5 мг/кг патоморфологічні зміни у мозковій тканині застосованими методами не виявлені.

3.Інтенсивність патоморфологічних змін під впливом срібних наносфер зростає в ряду: серце, печінка, легені, нирки.

Перспективи подальших досліджень

Враховуючи отримані в результаті досліджень дані, важливим є подальше вивчення впливу наночастинок срібла різних форм та доз на експериментальних тварин, а також пошук засобів профілактики їх шкідливої дії на організм.

Література. 1.Бойчук Т.М. До проблеми оцінки токсичності наночастинок срібла / Т. М. Бойчук, Н. Й. Андрійчук, Л. І. Власик // Клін. та эксперим.патол.. - 2012. - Т.XI, №4(42). - С. 151-158. (Boichuk T.M. To an Evaluation of Toxicity of Silver Nanoparticles /Boichuk T.M., Andriichuk N.J., Vlasyk L.I. // Clinical and Experimental Pathology - 2012. - T.XI, №4(42). - P. 151-158.). 2.Медичне застосування наночастинок срібла: токсикологічний аспект / І. С. Чекман, А. О. Прискока, В. Ф. Бабій та інш. // Современные проблемы токсикологии. - 2010. - № 4. - С. 10-13. (Medical application of silver nanoparticles:a toxicological aspect / Chekman I.S. Priskoka A.O., Babiy V. F. // Modern Problems of Toxicology. - 2010. - № 4. - P. 10-13.). 3.Перспективи впровадження нанотехнологій і наноматеріалів у харчовій промисловості, їх гігієнічна оцінка та актуальні завдання наногігієни харчування / М. Г. Проданчук, В. І. Слободкін, А. Є. Подрушняк та інш. // Проблеми харчування. - 2010. № 3-4. - С. - 5-14. (Prospects of introduction of nanotekhnologiy and nanomaterial in food, their hygienical estimation and actual tasks of nanohigieny of food / Prodanchuk M.G., Slobodkin V.I., Podrushnyak A.E., Levicka V.M. // Problems of nutrition. - 2010. № 3-4. - P. - 5-14.). 4.Проданчук Н.Г. Нанотоксикология: состояние и перспективы исследований / Н. Г. Проданчук, Г.М. Балан // Современные проблемы токсикологии. - 2009. - № 3-4. - С. 4-20.(Prodanchuk M.G,.Balan G.M. 2009, "Nanotoxicology: State and Investigation Perspectives", Modern Problems of Science and Education Vol. 3-4, pp. 4-20). 5.In vivo Genotoxicity of Silver Nanoparticles after 90-day Silver Nanoparticle Inhalation Exposure / J. S. Kim, J. H. Sung, J. H. Ji // Safety and Health at Work. - 2011. - Vol. 2. - P. 34-38. 6.Lung Function Changes in Sprague-Dawley Rats After Prolonged Inhalation Exposure to Silver Nanoparticles / J .H. Sung, J. H. Ji, J. U, Yun [et al]. // Inhalation Toxicology. - 2008. - Vol. 20. - P. 567-574. 7.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. 8.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. 9.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. 10.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. 11.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. 12.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].// InhalationToxicology. - 2008. - Vol. 20. - P. 575-583.

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ КРЫС НА ЭТАПЕ ПЕРВИЧНОЙ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СЕРЕБРЯННЫХ НАНОСФЕР

Н. Й. Андрийчук, Л. И. Власык

Резюме. Проведена оценка гистопатологических изменений во внутренних органах подопытных животных, возникших вследствие внутрибрюшинного введения раствора наночастиц серебра в форме сферы на протяжении 14 дней. В результате эксперимента отмечено дозозависимое обратимое набухание эпителия извилистых канальцев почек, гепатоцитов, ядер кардиомиоцитов, выраженное венозное полнокровное коркового и мозкового вещества и сосочков почки, центральных и периферических отделов печеночных долек, миокарда, стенок респираторных отделов легких. Причем, после введенния наночастиц серебра в дозе 0,1, 1 и 5 мг/кг патоморфологические изменения в мозговой ткани примененными методами не обнаружены. Морфометрический анализ позволил определить интенсивность патоморфологических изменений под влиянием серебрянных наносфер, которая возрастает в ряде: серце, печень, легкие, почки.

Ключевые слова: наночастицы серебра, патогистологические изменения, морфометрический анализ, дозозависимость.

MORPHOMETRIC ANALYSIS OF PATHOMORPHOLOGICAL CHANGES IN INTERNAL ORGANS OF RATS AT THE STAGE OF PRIMARY TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF SILVER NANOSPHERES

N. J. Andriychuk, L. I. Vlasyk

Abstract. The potential risk of nanomaterials and nanosilver health effect is inseparably connected with the learning of regularities of manifestations of their biological and toxic effects. Considerable significance in realization of toxico-hygienic researches belongs to morphometric analysis, which gives the opportunity for objective assessment of their results and for quantitative measurement of parameters of morphological objects. Despite the importance of silver nanoparticles in consumer products and clinical applications, relatively little is known regarding nanosilver toxicity and its associated risks. The properties of nanoparticles that effect toxicity include: chemical composition, size, solubility, shape, surface area, surface charge and so on. Almost all toxicological experiments dealing with nanoparticles describe the total ingested, inhaled or dermally applied dose of silver nanoparticles. Current in vivo studies have shown that it was detected the shape-, dose- and gender-related accumulation of silver in tissues of internal organs of rats. Nanoparticles can pass through biological membranes, circulating and administrating in organs and tissues of the organism. There is lack of information about quantitative assessment of pathomorphological changes in internal organs of experimental animals as a result of silver nanoparticles effect.

The aim of the research was to carry out the analysis of pathomorphological changes in internal organs of experimental animals.

Materials and methods. 32 white male rats were subdi-

vided into four groups. Three groups of animals were effected with intraperitoneal injections of spheres-shape silver nanoparticles, 45 nm, in doses 0,1, 1 and5 mg/kg during fourteen days. The fourth group was biologic control. The quantitative assessment of structural changes in internal organs of experimental animals was carried out by means of standard methods of morphometry. The internal organs, including heart, liver, lungs, kidneys, brain were examined histopathologically.

Results and discussion. Conducted pathomorphological investigations showed that there were no statistically significant differences in internal organs of experimental animals of the low and middle dose groups after silver nanoparticles exposure when compared with the control. Moreover, pathomorphological changes were not found in cerebral tissue with the help of used methods after the injection of silver nanoparticles in doses 0,1, 1 and 5 mg/kg. The changes in tissues of the heart, liver, lungs, kidneys of samples of high-dose group were found.

Conclusions. Thus, following the experiment it was observed the reverse swelling of the epithelium of kidney's convoluted tubules, of hepatocytus, of cardiac hystiocytus nucleus, expressed venous full-blood of cortical and medullary substance and papilla of kidneys, of central and peripheral hepatic segments, of myocardium, of lung's respiratory parts walls. Morphometric analysis helps to determine the intensity of pathomorphological changes, which appeared as a result of silver nanospheres effect, that rises in the row: heart, liver, lungs, kidneys.

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

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.22-26.

Надійшла до редакції 27.02.2015
Рецензент – проф. І.С. Двиденко
© Н.Й.Андрійчук, Л.І. Власик, 2015

УДК 616.6-022.7-085.33:615.015.8:579.842.1/.2

О.В. Бліндер2,

Т.О. Безрук1,

В.В. Безрук1,

О.О. Бліндер2,

С.Є. Дейнека1

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці1
Державне підприємство "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України", відділ медико-екологічних проблем, м. Чернівці2

СУЧАСНА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ РОДИНИ ENTEROBACTERIACEAE SPP. - ОСНОВНОЇ ГРУПИ ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ

Ключові слова: *інфекція сечової системи, ентеробактерії, антибіотикорезистентність.*

Резюме. *Надзвичайно серйозною проблемою в практичній нефрології є антібіотікорезістентность збудників. Мета дослідження - встановити сучасний спектр антібіотікорезістентності бактерій родини Enterobacteriaceae, як основної групи збудників інфекцій сечової системи, залежно від віку пацієнтів і варіантів перебігу інфекційного процесу. Проведено бактеріологічне дослідження 2828 зразків сечі пацієнтів лікувальних установ м. Чернівці і Чернівецької області з метою верифікації "інфекцій сечової системи". Виділено 545 штамів бактерій родини Enterobacteriaceae (виключаючи протей) в етіологічно значимих кількостях. Вивчена чутливість виділених штамів до 24 антибіотиків; встановлена залежність антібіотікорезистентності ентеробактерій (виключаючи протей) від віку пацієнтів при хронічному перебігу інфекційного процесу. Зниження чутливості бактерій родини Enterobacteriaceae (виключаючи протей) до антибіотиків відбувається в певній віковій послідовності: у дітей до 3 років спостерігається зниження чутливості до пеніцилінів, у віці 4-6 років зафіксований початок зниження чутливості до фторхінолонів, а у віці 7-14 років - антибіотиків цефалоспорінового ряду.*

Вступ

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСВШ) є одними з найпоширеніших бактеріальних інфекцій серед населення. Переважну більшість збудників ІСВШ, незалежно від рівня ураження сечовивідної системи та характеру перебігу захворювання, складають умовно патогенні мікроорганізми, зокрема і ті, що входять до складу постійної та транзиторної мікрофлори людського організму [4, 7, 9, 11].

На сьогоднішній день серед етіологічних збудників ІСВШ суттєву частку займають нозокоміальні інфекції, на долю яких припадає 40% усіх нозокоміальних інфекцій, причому більше 70% їх збудників припадає на долю грамнегативних мікроорганізмів, серед яких домінує E.coli [3, 8].

Клінічна значущість збудників родини Enterobacteriaceae в лікуванні ІСВШ обумовлена тим, що їм притаманна природна стійкість до значної кількості антибіотиків та здатність до швидкого набуття резистентності до тих антибактеріальних препаратів, до яких ці бактерії природно чутливі [4, 5, 8].

Мета дослідження

Встановити сучасний спектр антибіотикорезистентності збудників родини Enterobacteriaceae (за виключенням протею), як основної групи збудників інфекцій сечовивідних шляхів, залежно від віку пацієнтів і варіантів перебігу інфекційного процесу.

Матеріал і методи

У 2009-2013 рр. проведено бактеріологічне дослідження 2828 зразків сечі пацієнтів лікувальних закладів Чернівецької області з метою верифікації діагнозу ІСВШ. Родову та видову ідентифікацію виділених штамів проводили

© О.В.Бліндер, Т.О.Безрук, В.В.Безрук, О.О.Бліндер, С.Є.Дейнека, 2015

загальноприйнятими в клінічній мікробіології методами [2]. До етіологічно значимих відносили штами, кількість яких в 1мл сечі перевищувала, або була близькою до $1x10^3$ колонієутворюючих одиниць (КУО).

Антибіотикочутливість штамів бактерій визначали диско-дифузійним методом згідно МВ 9.9.5-143-207 "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів" [1, 6]. Слід відзначити, що жоден із виділених штамів не був протестований повним набором. Тому в подальшому при наведенні отриманих даних вказується число "n" для кожного штаму та кожного антибіотику у відповідний групі.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася за загальноприйнятими в медицині методами. Статистичний аналіз проводили в програмах SPSS for Windows 8.0.0 (SPSS Inc., 1989-1997) та STATISTICA for Windows 5.1 (© StatSoft Inc., 1984-1996). Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m), максимальне та мінімальне значення. Для оцінки достовірності різниці отриманих середніх значень використаний спосіб кутової трансформації (φ - перетворення Фішера). Обчисленим за цим методом t-критерієм, враховуючи кількість ступенів свободи для кожного випадку: k = (n1 + n2) - 2, визначалося значення P (імовірність похибки). За вірогідну приймали різницю при $p<0,05$ [10]. Для груп, число "n" яких було 10 і менше статистична обробка і аналіз не проводився, так як в таких випадках отримані похибки середніх значень надто великі, що виключає можливість статистично підтвердити виявлені закономірності.

Обговорення результатів дослідження

Всього виділено 545 штамів ентеробактерій в етіологічно значимих кількостях. Частота виділення складала 63,6%-76,6% від загального числа випадків виділення етіологічно значимої мікрофлори. У переважній більшості випадків, з одного зразка сечі виділяли тільки один етіологічно значимий штам. Серед збудників родини Enterobacteriaceae переважну більшість складали штами E.coli. Були поодинокі випадки виділення з сечі K.pneumoniae, C.freundii.

Бактерії роду Proteus були виділені в 10,27%-15,58% від усіх випадків виділення етіологічно значимої мікрофлори. Епідеміологія даної групи збудників ІСВШ має свої особливості [5, 8], з огляду на це аналіз антибіотикорезистентності даного збудника буде проведений окремо та є перспективним напрямком подальших досліджень.

Розподіл 545 штамів родини Enterobacteriaceae (за винятком протею), виділених в обстежених пацієнтів, у залежності від віку та статі наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл штамів родини Enterobacteriaceae (за винятком протею) виділених у обстежених пацієнтів за віком та статтю

Вікова група	Загальна кількість виділених штамів	Пацієнти	
		чоловічої статі	жіночої статі
до 3 років	191	63	128
4 - 6 років	105	21	84
7 - 14 років	113	16	97
15 - 18 років	37	4	33
дорослі	99	10	89
Всього	545	114	431

При аналізі антибіотикорезистентності виділених штамів ентеробактерій виявлено, що серед пацієнтів чоловічої статі у віковій групі 4-6 років спостерігається значне зниження відсотків штамів, які чутливі до цефуроксиму та цефотаксиму в порівнянні з іншими віковими групами. Проте різниця в жодному випадку статистично не вірогідна через надто мале число штамів, для яких вивчена чутливість до цих антибіотиків у цій віковій групі (3 і 5 штамів відповідно). Антибіотикочутливість ентеробактерій, які виділені від пацієнтів чоловічої статі, майже не змінювалась із зміною віку пацієнтів.

Серед штамів, які виділені від пацієнток старшої вікової групи обстежених, відсоток чутливих до цефуроксиму та цефотаксиму виявилися також нижчими більш ніж на 20% від аналогічних показників молодших вікових груп. Для цефуроксиму різниця між значенням для старшої вікової групи і кожною з інших вікових груп статистично вірогідна. Для цефотаксиму - лише при порівнянні з віковою групою 7-14 років (табл. 2).

Це дає підставу говорити про тенденцію щодо зниження чутливості по відношенню до цефалоспоринів 2-3-го поколінь серед штамів - збудників ІСВШ, які виділені із сечі дорослих жінок.

Таблиця 2

Антибіотикорезистентність до цефуроксиму та цефотаксину серед штамів родини Enterobacteriaceae (за винятком протею), які виділені в пацієнтів жіночої статі

Вікова група	Цефуроксим				Цефотаксим			
	n	% чутливих штамів	t*	P	n	% чутливих штамів	t*	P
до 3 років	44	84,1 ± 5,58	4,90	**<0,001**	45	77,8 ± 6,27	1,62	> 0,05
4 - 6 років	25	80,0 ± 8,16	1,75	> 0,05	29	79,3 ± 7,60	1,56	> 0,05
7 -14 років	25	92,0 ± 5,54	2,21	**< 0,05**	26	96,2 ± 3,85	4,43	**<0,001**

* t-критерій, обрахований способом φ – перетворення Фішера

Ми припускаємо, що це пов'язано із збільшенням, серед дорослих обстежених, відсотку хронічної патології та відповідно тривалості прийому антибіотиків.

Результати дослідження (2011 - 2013 рр.) виявили тенденцію до зменшення (а не збільшення, як очікувалось) відсотку обстежених багаторазово зі збільшенням віку пацієнток (табл. 3).

При порівнянні антибіотикочутливості ентеробактерій, які виділені від пацієнтів жіночої статі обстежених одноразово і багаторазово виявлено, що із збільшенням віку зростає різниця в антибіотикорезистентності між цими групами. Серед штамів, які виділені в багаторазово обстежених дівчат, у віковій групі до 3 років, менше чутливих штамів до пеніцилінів.

Щодо інших антибіотиків, то криві багаторазово перехрещуються і для тетрациклінів відсотки чутливих до них штамів навіть вищі серед обстежених багаторазово (рис. 1).

Таблиця 3

Пацієнти жіночої статі, в яких були виділені штами родини Enterobacteriaceae

Вікова група	n	Обстежені багаторазово		Обстежені одноразово	
		n	%	n	%
до 3 років	76	40	52,6 ± 5,73	36	47,4 ± 5,73
4 - 6 років	63	30	47,6 ± 6,29	33	52,4 ± 6,29
7 -14 років	56	22	39,3 ± 6,53	34	60,7 ± 6,53
15 - 18 років	10	5	50,0 ± 15,81	5	50,0 ± 15,81
дорослі	57	23	40,4 ± 6,50	34	59,6 ± 6,50

У віковій групі 4-6 років серед багаторазово обстежених пацієнток виявлено чітке зниження відсотків штамів чутливих до всіх фторхінолонів (рис. 2). Для трьох із них різниця статистично вірогідна: офлоксацину (k = 61, t-критерій = 3,04, p<0,01); ципрофлоксацину (k = 61, t-критерій = 3,07, p<0,01); пефлоксацину (k = 29, t-критерій = 3,65, p<0,01).

Виявлена тенденція щодо зниження чутливості штамів, які виділені у багаторазово обстежених, посилюється у віковій групі пацієнтів 7-14 років. До пеніцилінів та фторхінолонів приєднуються усі використані у дослідженні цефалоспорини (рис. 3). Різниця статистично вірогідна для цефокситіну (k = 24, t-критерій = 3,52, p<0,01); офлоксацину (k = 52, t-критерій = 2,13, p<0,05).

Для групи дорослих пацієнтів-жінок крива, яка демонструє відсоток чутливих до антибіотиків штамів серед багаторазово обстежених знаходиться нижче відповідної кривої для обстежених одноразово (рис. 4). Для семи антибіотиків різниця статистично вірогідна (табл. 4).

При порівнянні антибіотикочутливості штамів ентеробактерій, які виділені від пацієнток різних вікових груп обстежених лише одноразово, ніяких чітких залежностей цього показника від віку не виявлено. Для порівняння наведено дані лише для двох вікових груп - наймолодшої та найстаршої серед обстежених жіночої статі (рис. 5).

При порівнянні антибіоткочутливості обстежених багаторазово в цих же вікових групах виявлено, що серед штамів, виділених від дорослих пацієнток відсоток чутливих значно менші у відношенні до майже всіх антибіотиків, які були використані в дослідженні. Винятком є лише іміпенем, до якого чутливі 100% штамів та цефокситін, чутливість до якого в штамів від групи дорослих виявилася дещо вищою (рис. 6).

Отримані дані дають підстави вважати, що у

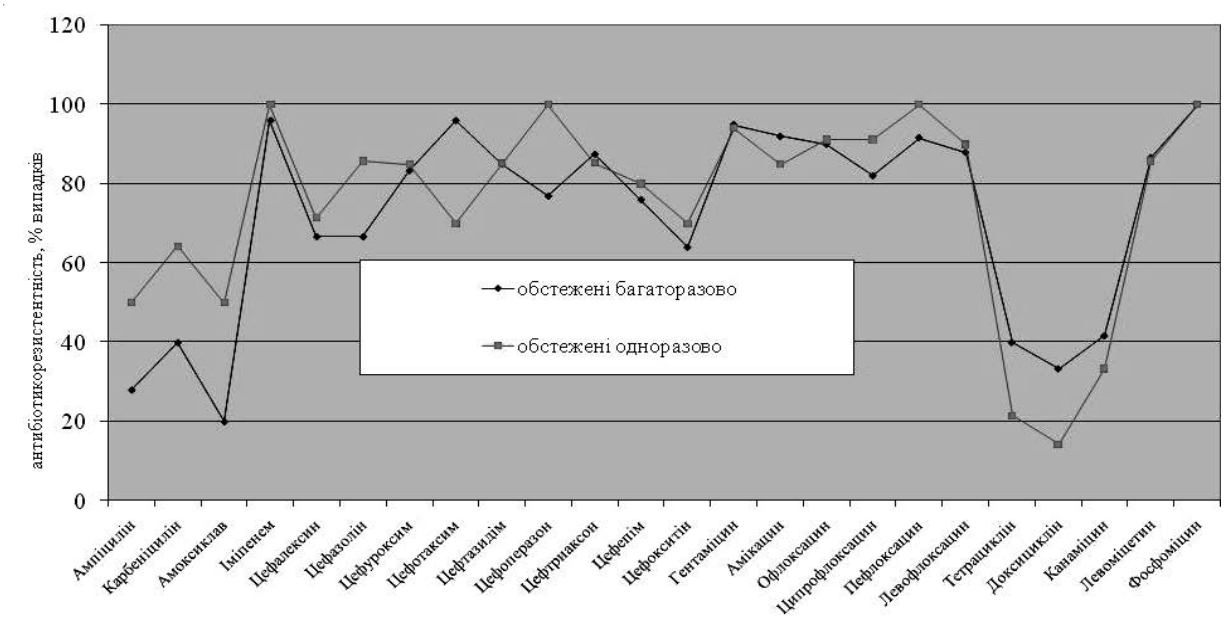

Рис. 1. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею), які були виділені в пацієнтів жіночої статі віком до 3 років

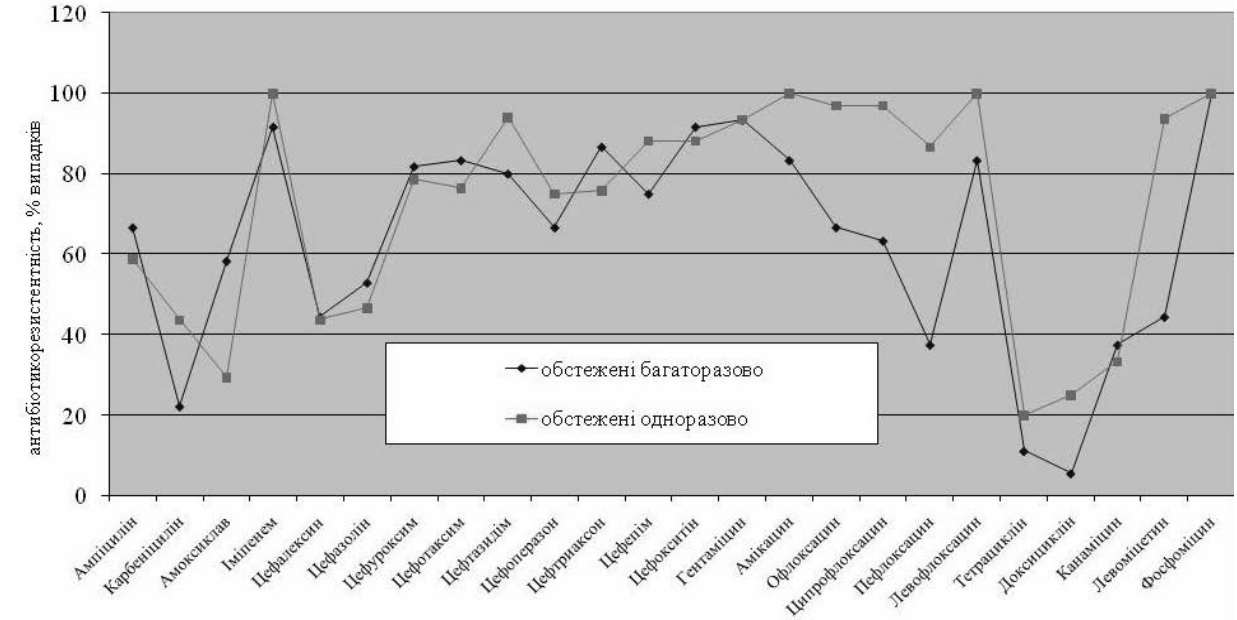

Рис. 2. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею), які були виділені в пацієнтів жіночої статі віком 4-6 років

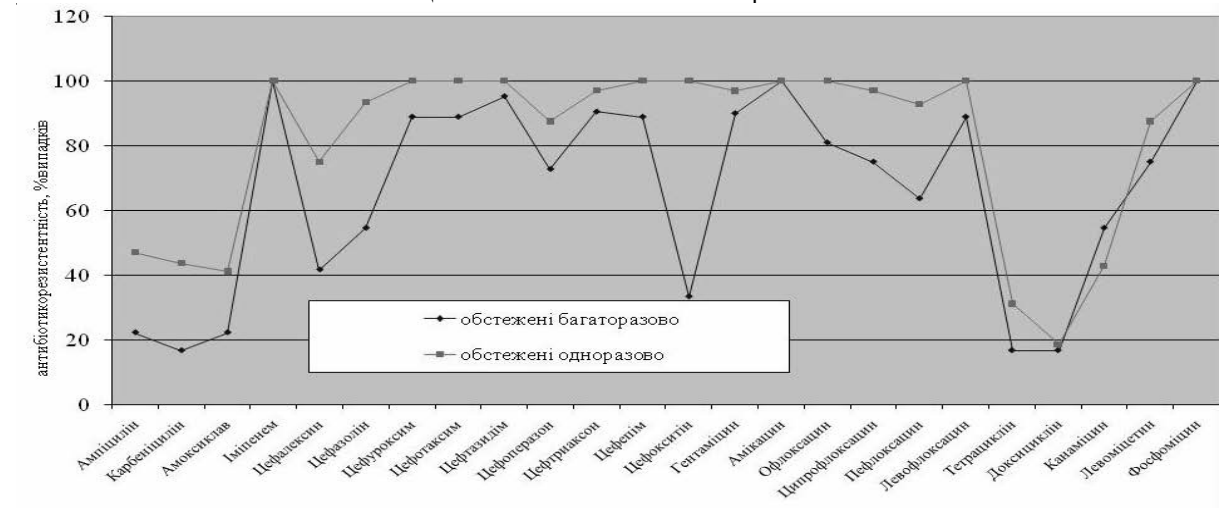

Рис. 3. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею), які були виділені в пацієнтів жіночої статі віком 7-14 років

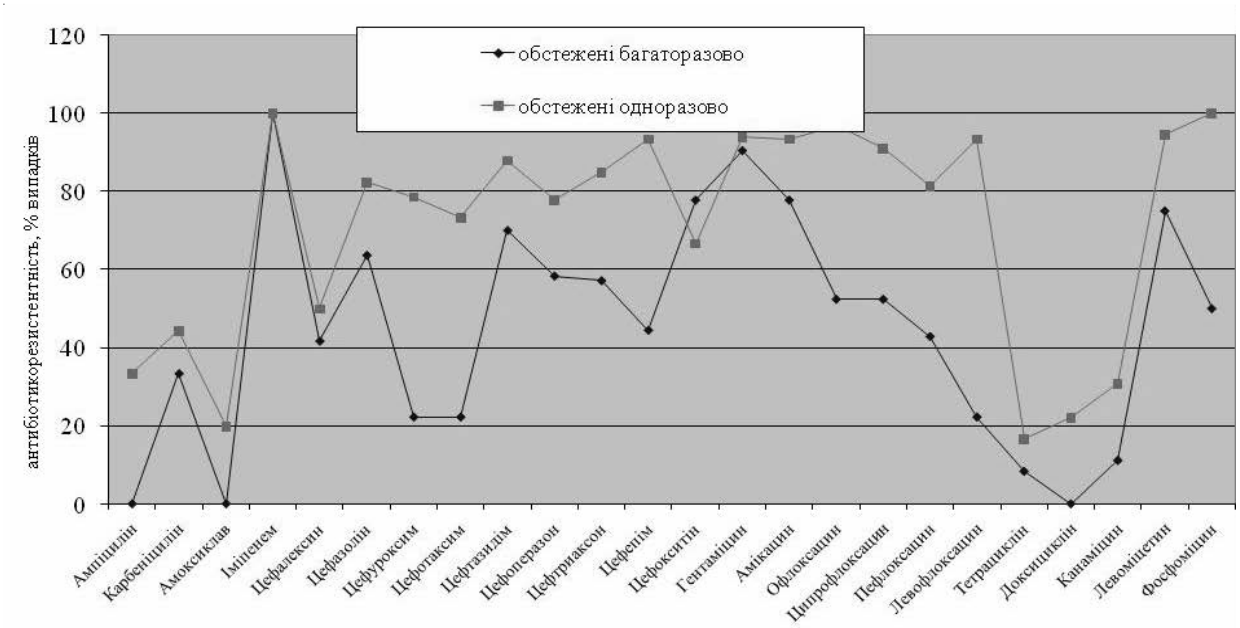

Рис. 4. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею), які були виділені в дорослих пацієнтів жіночої статі (старше 18 років)

Таблиця 4

Антибіотикорезистентність серед штамів родини Enterobacteriaceae (за винятком протею), які виділені від дорослих пацієнтів жіночої статі

Антибіотик	Обстежені багаторазово		Обстежені одноразово		t*	P
	n	% чутливих штамів	n	% чутливих штамів		
Цефуроксим	9	22,2 ± 14,70	14	78,6 ± 11,38	2,30	< 0,05
Цефотаксим	9	22,2 ±14,70	15	73,3 ± 11,82	2,07	< 0,05
Цефепім	15	44,4 ± 16,56	24	93,3 ± 3,08	3,08	< 0,01
Офлоксацин	21	52,4 ± 10,90	32	96,9 ± 3,08	3,87	<0,001
Ципрофлоксацин	21	52,4 ± 10,90	33	90,9 ± 5,00	3,09	< 0,01
Пефлоксацин	21	42,9 ± 10,80	16	81,3 ± 9,76	2,09	< 0,05
Левофлоксацин	9	22,2 ± 14,70	15	93,3 ± 3,33	3,29	< 0,01

* t-критерий, обрахований способом φ – перетворення Фішера

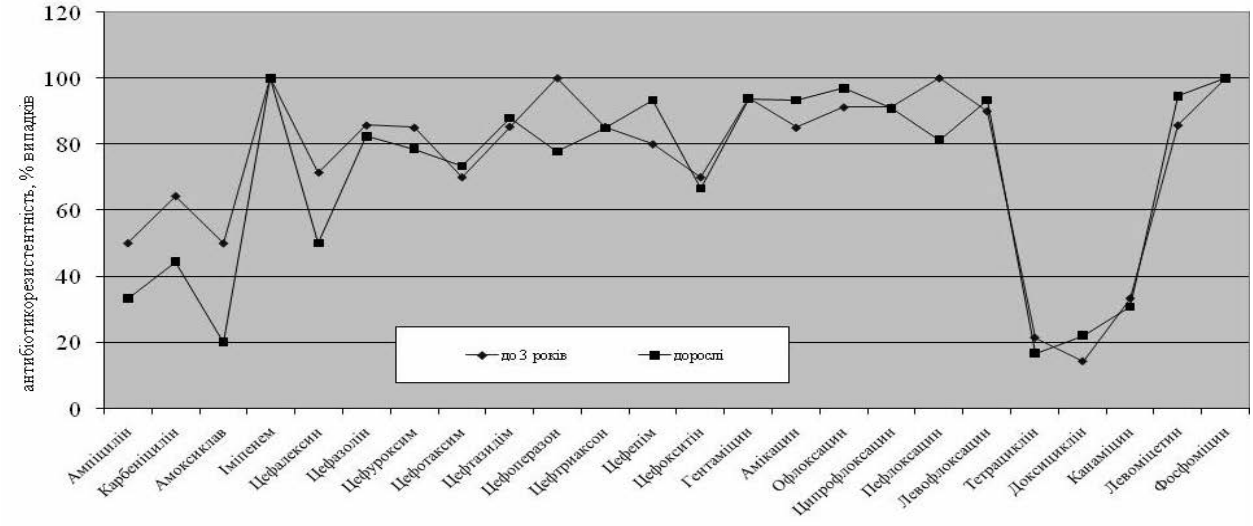

Рис. 5. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею), які були виділені в одноразово обстежених пацієнтів жіночої статі

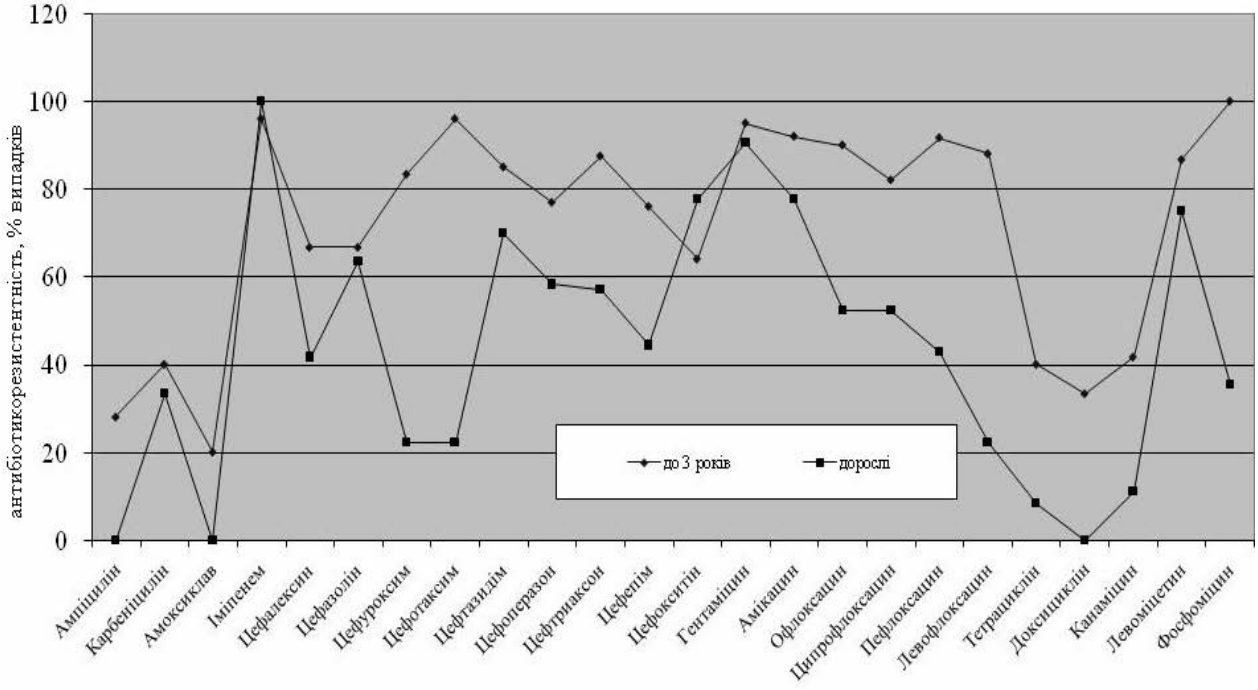

Рис. 6. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею), які були виділені в багаторазово обстежених пацієнтів жіночої статі

випадку, коли етіологічним фактором ІСВШ є ентеробактерії, то збудником є автоштам - представник мікрофлори організму хворого. Якщо захворювання має затяжний, або хронічний перебіг, то у такого автоштаму починають селекціонуватися фактори, які обумовлюють антибіотикорезистентність. Селекція відбувається в результаті повторних курсів антибіотикотерапії, які не призводять до повного одужання.

Припускаючи, що у пацієнтів із хронічними формами ІСВШ автоштам-збудник супроводжує пацієнта протягом тривалого часу (можливо і все життя) і поступово еволюціонує. На прикладі штамів ентеробактерій, які виділені від пацієнтів жіночої статі, можна прослідкувати, як розвивається антибіотикорезистентність у автоштаму з віком пацієнтки. У наймолодшій віковій групі зменшується чутливість до пеніцилінів. У групі хворих віком 4 - 6 р. зареєстровано зниження чутливості вже і до фторхінолонів. Загальновідомо, що фторхінолони в дітей викликають затримку розвитку опорно-рухового апарату. Але, виходячи з отриманих даних, слід констатувати, що не дивлячись на рекомендації у дитячій популяції на теренах Чернівецької області ця група антибіотиків застосовується для лікування ІСВШ у дітей (ймовірніше як самолікування). У старших вікових групах серед збудників хронічних форм ІСВШ спостерігається наростання резистентності і до цефалоспоринів.

Серед пацієнтів чоловічої статі відсотки багаторазово обстежених у період 2010-2013 рр. зменшуються від молодших до старших вікових груп (табл. 5). Тенденція, виявлена для пацієнтів жіночої статі, серед хворих чоловічої статі виражена більш чітко - між віковою групою "до 3 років" та дорослими.

Провести детальний аналіз антибіотикочутливості серед штамів, які виділені від пацієнтів чоловічої статі не було можливо через надто малу кількість виділених штамів у окремих

Таблиця 5

Пацієнти чоловічої статі, в яких були виділені штами родини Enterobacteriaceae (за винятком протею), як причина інфекцій сечовивідних шляхів

Вікова група	n	обстежені багаторазово		обстежені одноразово	
		n	%	n	%
до 3 років	35	22	62,9 ± 8,17	13	37,1 ± 8,17
4 - 6 років	10	3	30,0 ± 14,49	7	70,0 ± 14,49
7 -14 років	7	2	28,6 ± 17,07	5	71,4 ± 17,07
15 - 18 років	1	1	100,0±99,38	0	0,0 ± 99,38
дорослі	6	1	16,7 ± 15,21	5	83,3 ± 15,21

вікових групах, винятком були лише пацієнти віком до 3 років. У цій віковій групі не виявлено чітких відмінностей в антибіотикочутливості між штамами ентеробактерій, які були виділені від обстежених багаторазово та штамами, які були виділені від обстежених одноразово (рис. 7).

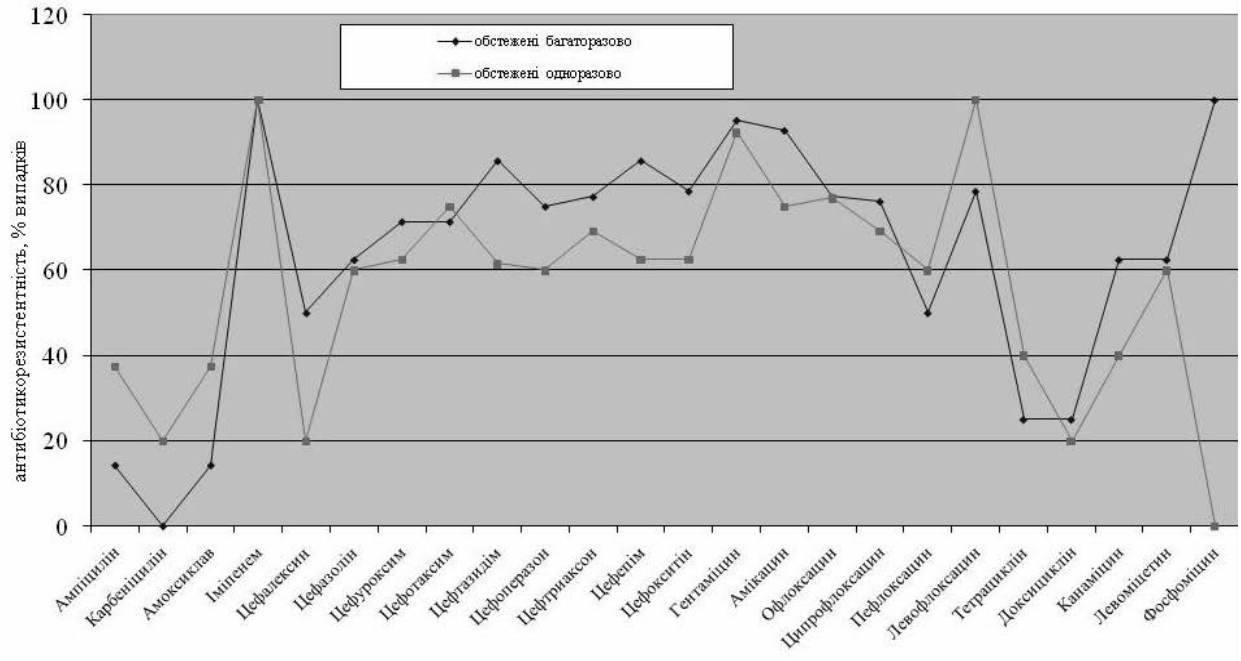

Рис. 7. Антибіотикорезистентність штамів ентеробактерій (за виключенням протею), які були виділені в пацієнтів чоловічої статі віком до 3 років

Висновки

1.При інфекціях сечовивідних шляхів, які викликаються збудниками родини Enterobacteriaceae (не враховуючи протей) інфекційний процес спричняють автоштами.

2.Антибіотикорезистентність збудників інфекцій сечовивідних шляхів, які викликають гострий інфекційний процес серед обстежених хворих Чернівецької області практично не залежить від віку пацієнта на момент захворювання. Найвищий відсоток чутливих штамів ентеробактерій, як серед дітей, так і серед дорослих, при гострому перебігу виявлено до (в порядку зменшення) фосфоміцину, іміпенему, фторхінолонів, амікацину, цефалоспоринів 2 - 4-го поколінь.

3.У випадку хронізації процесу збудники родини Enterobacteriaceae (не враховуючи протей) еволюціонують - набувають резистентності. У цьому процесі прослідковується закономірність, пов'язана з віком пацієнта: у штамів, які виділені в обстежених до 3 років, резистентність розвивається до пеніцилінів, серед пацієнтів 4-6 років зафіксовано зниження чутливості до фторхінолонів, у віковій групі 7-14 років - і до цефалоспоринів.

4.Штами родини Enterobacteriaceae, виділені у дорослих хворих з рецидивуючими та хронічними формами інфекцій сечовивідних шляхів мають значно нижчу чутливість майже до всіх використаних у дослідженні антибіотиків у порівнянні із штамами - збудниками гострих процесів у цій же віковій групі.

Перспективи подальших досліджень

Аналіз антибіотикорезистентності бактерій роду Proteus, як збудників інфекцій сечової системи, залежно від віку пацієнтів і варіантів перебігу інфекційного процесу.

Література. 1.Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів: методичні вказівки МВ 9.9.5-143-2007. Офіційне вид. - К.: МОЗ України, 2007. - 79 с. 2.Дядик О.І. Помилки лабораторної діагностики у нефрологічній практиці [Текст] / О. І. Дядик, Г. Г.Луньова, М. В.Хоменко // Лабораторна діагностика. - 2007. - №1. - С.47-52. 3. Митрохин С.Д. Значение энтеробактерий в инфекционной патологии человека [Электронный ресурс] / С.Д. Митрохин // Инфекции и антимикробная терапия. - 2005. - № 2(7). - Режим доступа к журналу: http://www.consilium-medicum.com/infectionandanty/article/8121. (29.01.15). - Назва з екрану. 4. Поліщук О.І. Біологічні властивості ентерококів - збудників інфекцій сечовивідних шляхів [Текст] / О.І. Поліщук, В.В. Яновська // Профілактична медицина. - 2009. - № 4 (8). - С.30-35. 5. Фещенко Ю.І. Антибіотикорезистентність мікроорганізмів. Стан проблеми та шляхи її вирішення [Текст] / Ю.І. Фещенко, М.І. Гуменюк, О.С. Денисов // Український хіміотерапевтичний журнал. - 2010. - №1-2(23). - С.4-10. 6.Циганенко А.Я. Использование методов кластерного анализа для оценки чувствительности к антибиотикам возбудителей воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов [Текст] / А.Я. Циганенко, Е.И. Конь // Мікробіологічний журнал.-2007.-№4(69).-С.45-52.7.Шаповалова О.В. Микрофлора урогенитального тракта у пациентов с воспалительными заболеваниями мочеполовых органов и ее чувствительность к антибактериальным препаратам [Текст] / О.В. Шаповалова, В.В. Соколов, Н. В. Кочетова, И.Н. Никитенко // Дерматологія та венерологія . - 2003. - №2(20). - С.60-63. 8. Arias C.A. Antibiotic-Resistant Bugs in

the 21st Century - A Clinical Super-Challenge [Text] / Cesar A. Arias, B. E. Murray // New England Journal of Medicine. - 2009. - Vol. 360, № 5. - P. 439-443. 9. Molecular and clinical epidemiology of vancomycin-resistent enterococcus faecalis [Text] / S.F. Oprea, N.Zaidi, S.M. Donabedian [et al.] // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. - 2004. - Vol. 53. - P. 626-630. 10. Rosner B. Fundamentals of biostatistics, 6-th ed. / B. Rosner. - Belmont: Duxbury Press, 2003.-682 p. 11.Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial bloodstream infections due to enterococci [Text] / K.Bar, H.Wisplinghoff, R.P. Wenzel [et al.] // BMC Infectious Diseases.-2006.-Vol.6. - P. 145-152.

СОВРЕМЕННАЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ СЕМЕЙСТВА ENTEROBACTERIACEAE SPP. - ОСНОВНОЙ ГРУППЫ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОЙ СИСТЕМЫ

А.В.Блиндер 2, Т.А.Безрук 1, В.В.Безрук 1,

Е.А.Блиндер 2, С.Е.Дейнека 1

Резюме. Чрезвычайно серьезной проблемой в практической нефрологии является антибиотикорезистентность возбудителей. Цель исследования - установить современный спектр антибиотикорезистентности бактерий семейства Enterobacteriaceae, как основной группы возбудителей инфекций мочевой системы, в зависимости от возраста пациентов и вариантов течения инфекционного процесса. Проведено бактериологическое исследование 2828 образцов мочи пациентов лечебных учреждений г. Черновцы и Черновицкой области с целью верификации "инфекций мочевой системы". Выделено 545 штаммов бактерий семейства Enterobacteriaceae (исключая протей) в этиологически значимых количествах. Изучена чувствительность выделенных штаммов к 24 антибиотикам; установлена зависимость антибиотикорезистентности энтеробактерий (исключая протей) от возраста пациентов при хроническом течении инфекционного процесса. Снижение чувствительности бактерий семейства Enterobacteriaceae (исключая протей) к антибиотикам происходит в определенной возрастной последовательности: у детей до 3 лет наблюдается снижение чувствительности к пенициллинам, в возрасте 4-6 лет зафиксировано начало снижения чувствительности к фторхинолонам, а в возрасте 7-14 лет - антибиотикам цефалоспоринового ряда.

Ключевые слова: инфекция мочевой системы, энтеробактерии, антибиотикорезистентность.

CURRENT ANTIBIOTIC RESISTANCE OF THE ENTEROBACTERIACEAE SPP. - MAJOR GROUP OF PATHOGENS OF THE URINARY SYSTEM INFECTIONS

O.V.Blinder2, T.O.Bezruk1, V.V.Bezruk1,

O.O.Blinder2, S.E.Deyneka1

Abstract. The antibiotic resistance of pathogens is an extremely serious problem in practical nephrology.

The objective. To define the current spectrum of antibiotic resistance of the bacteria of Enterobacteriaceae family, as the major group of pathogens of the urinary system infections, depending on the patients' age and variants of the infectious process.

Materials and methods. 2828 urine samples of the patients of the medical institutions of the Chernivtsi region were investigated by means of bacteriological examination in order to verify the diagnosis "urinary tract infections" (UTI).

Results. 545 strains of bacteria of Enterobacteriaceae family (except genus Proteus) were extracted in the etiologically significant quantities. The susceptibility of the extracted strains was identified concerning 24 antibiotics. It was revealed that the susceptibility to antibiotics of the main group of the pathogens of the urinary system infections (except genus Proteus) depended on the age of patients with chronic forms of the infectious process. Reduced susceptibility to the antibiotics presented in this study occurs in a definite sequence. There was noticed a decrease in the susceptibility to penicillin among patients under 3 years. Reduced susceptibility to fluoroquinolones was recorded at its initial stage in the age group 4-6 years. Reduced susceptibility to cephalosporin antibiotics was noticed at the age of 7-14 years.

Key words: urinary tract infections, enterobacteriaceae, antibiotic resistance.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)1

State enterprise

"Scientific center of the preventive toxicology, food and chemical safety named after academic L.I.Medved, Ministry of Health of Ukraine",

Department of the medico-ecological problems (Chernivtsi)2

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.27-34.

Надійшла до редакції 12.03.2015
Рецензент – проф. І.Й. Сидорчук
© О.В.Бліндер, Т.О.Безрук, В.В.Безрук, О.О.Бліндер, С.Є.Дейнека, 2015

УДК 612.82/.83/.76+575.113

О.В. Власенко

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

СИСТЕМНА ОРГАНІЗАЦІЯ МОЗКОВИХ СТРУКТУР ПРИ РЕАЛІЗАЦІЇ ОПЕРАНТНОГО ЇЖОДОБУВНОГО РЕФЛЕКСУ В ЩУРІВ

***Ключові слова**: оперантний рефлекс, ген c-fos, структури мозку, щур.*

***Резюме.** Сформульовано концепцію часово-просторової взаємодії нейронних систем мозку в процесі вироблення та реалізації програми опе-рантного їжодобувного рефлексу в експериментальних тварин. Під час реалізації рефлексу імуногістохімічно виявлено експресію білка ранньої відповіді c-Fos, пов'язану з активацією нейронів структур мозку, які задіяні у формування моторної програми. Посилену експресію c-Fos було виявлено в низці мотиваційних, сенсорних та моторних центрів. Серед мотиваційних структур найбільша активність спостерігалася в мигдалеподібному комплексі, гіпоталамусі, а також у холінергічних нейронах безіменної субстанції, базальному ядрі Мейнерта та нейронах острівців Калеха. До комплексної реакції організму у процесі реалізації оперантних рефлексів залучені такі автономні центри як ядро одинокого шляху, подвійне ядро, дорсальне моторне ядро блукаючого нерва, ростровентролатеральне і каудовентролатеральне ретикулярні ядра довгастого мозку. Висхідні впливи мотиваційних і автономних центрів опосередковуються через інсулярну і медіальну префронтальну кору, тобто кортикальні мережі, пов'язані з емоційними та когнітивними процесами. Серед сенсорних структур ЦНС найбільшу активність нейронів було виявлено у спинномозкових пластинах 2-5, у сенсорній корі, каудальній частині спинномозкового ядра трійчастого нерва, передньому нюховому ядрі, піриформній корі. Серед структур, найбезпосередніше задіяних у контроль моторних компонентів поведінки, інтенсивні зміни експресії c-Fos відбувалися в спинномозкових пластинах 6-8 і 9, латеральному ядрі мозочка, у каудатопутамені, вентролатеральному ядрі таламуса і власне в моторній корі. Кора реалізує свої керуючі функції на завершальному етапі формування програми, отримуючи всю необхідну аферентну інформацію від моторних, мотиваційних і сенсорних центрів та виробляючи низхідну кортикальну моторну команду.*

Вступ

Процес формування рухових навичок супроводжується активацією великої кількості мозкових структур, які взаємодіють між собою, утворюючи системи для досягнення корисного пристосовчого результату. І хоча класичні схеми взаємодії нервових центрів опубліковані вже давно [1], нові дослідження дозволяють уточнювати, доповнювати і описувати подібні схеми навіть у людей [2]. Видається логічним, що для кожного поведінкового акту створюється особлива схема, яка має відмінності, але побудована за загальним принципом і має спільні риси із схемами взаємодії нервових центрів при подібних реакціях організму. Однією з експериментальних моделей, яка широко використовується в сучасних дослідженнях, є вироблення у щурів оперантного їжодовувного рефлексу [3]. В наших попередніх роботах методом імуногістохімічного виявлення активності нейронних систем мозку за допомогою експресії гену c-fos досліджено зміни в окремих нервових центрах [4-8], але інтегрованої схеми діяльності нервових центрів ще не було описано. Дана робота узагальнює результати наших досліджень у вигляді схеми взаємодії мотиваційних, сенсорних та моторних центрів.

Мета дослідження

Створити моделі часово-просторових процесів активації нейронних систем мозку щура під час реалізації моторного компоненту оперантного їжодобувного рефлексу.

© О.В. Власенко, 2015

Матеріал і методи

У дослідах були використані дві групи щурів-самців лінії Вістар масою 250-300 г. Інтактна група 1 (n = 4) отримувала достатнє стандартне харчування й слугувала контролем. У тварин групи 2 (n = 4) створювали харчову мотивацію (при вільному доступі до води голодуванням протягом 3 діб і вироблення оперантного їжодобувного рефлексу) [3]. Тренувальні сеанси тривалістю 30 хв проводилися щоденно протягом 12 днів. Щури навчалися реалізовувати стереотипні рухи захоплення однією з передніх кінцівок харчових кульок з годівниці (чотири-12 захватів їжі за хвилину, близько 50-200 штук за один сеанс). Усі експериментальні процедури були виконані відповідно до Європейської директиви Ради співтовариств від 24 листопада 1986 р. (86/609/EEC).

Щурів груп 1, 2 (останніх - через 2 год після закінчення завершального тренувального сеансу) під глибоким наркозом (пентобарбітал натрію, 90 мг/кг, внутрішньоочеревинно; "Sigma", США) перфузували інтракардіально через висхідну аорту спочатку сольовим фосфатним буфером (СФБ, 0,1 М, 250 мл), що містив у собі 0.2 % нітриту натрію та 25000 од/л гепарину. Перфузію продовжували 4 %-вим параформальдегідом, розчиненим у 500 мл СФБ (рН 7,3). Головний мозок кожної тварини швидко виділяли й додатково фіксували в цьому розчині протягом 12 год. Потім блоки тканини мозку з метою кріопротекції витримували 48 год при 4°С у 30 % розчині сахарози, приготованому на СФБ. На заморожуючому мікротомі виготовляли фронтальні зрізи товщиною 40 мкм, які збирали в лунки із СФБ для подальшого імуногістохімічного забарвлювання. Виявлення Fos-імунореактивних-ядер (Fos-ір-ядер) (ядер мічених нейронів) проводили за допомогою стандартної авідин-біотин-пероксидазної методики з використанням поліклональних кролячих антитіл щодо ядерного білка c-Fos (Ab-5; "Oncogene Research", США) та комерційного набору ABC (PK 4001; "Vector", США). Мічені нейрони ідентифікували за темно-коричневим забарвленням їх ядер при збільшенні 250 або 400. Підрахунок Fos-ір-ядер нейронів у структурах головного мозку проводили білатерально за допомогою оптичного мікроскопа; локалізацію структур визначали за атласом [9], щільність Fos-ір-нейронів підраховували (кількість мічених клітин на площах зрізів мозку 200 х 200 мкм2). Обстежуючи три-чотири зрізи окремих досліджуваних рівнів головного мозку кожної тварини, розраховували середню щільність Fos-ір-нейронів ± похибку середнього. Значення щільності мічених клітин у різних структурах мозку різних груп щурів порівнювали за допомогою двопараметричного статистичного дисперсійного аналізу варіацій (ANOVA) і додатково post hoc-аналізу Ньюмена-Кеулса. Міжгрупові різниці вважалися вірогідними при $P < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Оцінка результатів проходила у кілька етапів: по-перше, візуально оцінювали і відбирали центри, в яких Fos-імунореактивні нейрони мали більшу щільність, ніж оточуючі структури. По-друге, на серійних фронтальних зрізах оцінювали середню щільність Fos-ір нейронів відібраних структур. На третьому етапі ми аналізували можливі механізми залучення відібраних структур до реалізації оперантного рефлексу і до можливих зв'язків із моторною корою.

У лімбічній корі була знайдена невисока густина розподілу мічених нейронів в 5 шарі в порівнянні з основними фокусами локалізації (у 2 і 3 шарах). Так, у вторинній поясній корі щільність розподілу Fos-ір нейронів в 5 шарі була менша приблизно в три рази (12,8 ± 2,4 Fos-ір клітин на рівні + 0,2 мм) у порівнянні з їх середньою щільністю у 2 і 3 шарах (45,0 ± 5,1 Fos-ір клітин на рівні + 0,2 мм). Однак на інших рівнях (від 2,7 до 1,6 ростральніше брегми) в 5 шарі виявлялася висока щільність Fos-ір клітин. Необхідно відзначити, що найбільш крупні ядра (10-12 мкм в діаметрі) реєструвалися в 5 шарі як в лімбічних, так і моторних областях кори. Можливо, що ці ядра належали великим пірамідним нейронам, локалізованим в цьому шарі кори. Нейрони, локалізовані в 4 і 6 шарах, мали більш дрібні (5 мкм в діаметрі) зафарбовані ядра.

Як виявилося, при реалізації інтенсивних напрацьованих оперантних рухів реєструються статистично вірогідно вищі порівняно з контролем рівні експресії c-fos у лімбічних холінергічних ядрах - медіальній перегородці, ядрах вертикальної та горизонтальної гілок діагональної смужки, великоклітинному преоптичному ядрі, безіменній субстанції, базальному ядрі Мейнерта, острівцях Калеха, а також у латеральному й паравентрикулярному ядрах гіпоталамуса.

У нижній лімбічній корі на рівні + 2,7 мм в експериментальних у порівнянні з контрольними тваринами було знайдено статистично достовірно більш високу щільність порівняно з контролем стан реалізації мотивованих стереотипних рухів передньої кінцівки зумовлювали статистично вірогідно вищі ($p < 0,05$) рівня експресії c-fos білатерально у нюховому ядрі мигдалеподібного тіла,

у грушоподібній, прелімбічній і нижній лімбічній корі на рівні +2.7 мм. Проте на рівні максимального перерізу медіальної префронтальної кори (+ 2,2 мм від брегми) середня щільність Fos-ір-нейронів була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) іпсилатерально порівняно з такою на контралатеральному боці в усіх шарах кори. Наприклад, у прелімбічній корі у шарах 2 і 3 вона складала 10,6 ± 1,5 та 32,3 ± 3,6 мічених нейрона на один зріз іпсита контралатерально, відповідно. Послідовність середніх значень щільності Fos-ір-нейронів у структурах основи переднього мозку у щурів контрольної та експериментальної груп на рівні + 2,7 мм була наступною: піриформна кора > прелімбічна кора > нижня лімбічна кора > переднє нюхове ядро мигдалеподібного тіла > прилегле ядро (серцевина).

Експресія c-fos в моторній корі після реалізації стереотипних рухів передньою кінцівкою мала свої топографічні особливості. У порівнянні з тваринами контрольної групи, у тварин експериментальної групи (14 доби тренування) було відмічене достовірно менша середня густина мічених нейронів в 2-4 і 6 шарах первинної моторної кори на рівнях + 2,2 мм і 1,6 мм, і в шарах 2-4 на рівні + 0,2 мм. Окім моторної кори, високий рівень активності виявлено у таких моторних центрах як релейні ядра таламусу (вентролатеральне та вентромедіальне, іпсилатерально), латеральне (зубчасте) ядро мозочка (контралатерально робочій кінцівці), червоне ядро (контрлатерально), у хвостатому ядрі (білатерально), а також функціонально пов'язаній з хвостатим ядром латеральній частині чорної субстанції і латеральній частині компактної частини чорної субстанції.

Експресія c-fos в дорсолатеральному стріатумі мозку щурів характеризуєтся інтенсивним проявом на зрізах мозку тварин контрольної і експериментальних груп у хвостатому ядрі на каудальних рівнях його перерізу (від - 1,4 до - 2,56 мм каудальніше брегми). У інтактних тварин загальний розподіл Fos-ір-нейронів у хвостатому ядрі був рівномірним на обох сторонах мозку. Середня кількість мічених клітин склало 106,5 ± 4.2; 109,1 ± 5,9; 91,2 ± 4,0 і 84,1 ± 1,7 одиниці на рівнях - 1,4; - 1,8; - 2,12 і - 2,56 мм каудальніше брегми, відповідно. У голодуючих щурів спостерігали суттєво низький рівень c-fos експресії у двох півкулях мозку на усіх досліджених рівнях.

Експресія c-fos в структурах довгастого мозку в контролі і після реалізації їжодобувних оперантних рухів також мала характерні ознаки. У контрольних тварин базовий рівень c-fos експресії був достатньо високим у дорсомедіальних і вентролатеральних ділянках довгастого мозку по усій його довжині. Fos-імунореактивність реєструвалася в автономних (ядрі одинокого тракту, паратригеминальному ядрі, каудовентральному і ростовентролатеральному ретикулярних ядрах), ретикулярних (дорсальна частина ретикулярного ядра довгастого мозку, інтрамедіатне ретикулярне ядро) і сенсорному (спинальне тричасте ядро інтерполярна частина) ядрах.

Експресія c-fos у спинному мозку в нормі та під час голодування щурів мала наступні характеристики. Середня кількість Fos-ір-клітин (мічених нейронів) у шийних сегментах C6/C7 (рівні представництва передніх кінцівок) контрольних тварин була незначною - 5-7 клітин у 40-мкм фронтальному зрізі. Однак у мозку щурів після голодування порівняно з нормою середня кількість мічених нейронів була достовірно більшою у шарах 1-9 сірої речовини спинного мозку ($p < 0,05$).

Висока щільність Fos-ір-нейронів відмічалась в желатинозній субстанції (шар 2і - 6,5 ± 0,5 мічених клітин на зріз), власному ядрі (шари 3 та 4 - 20,05 ± 0,9 та 5,6 ± 0,4 Fos-ір-клітин, відповідно) та у шарі 7 (інтермедіальна зона вентрального рога - 5,8 ± 0,6 Fos-ір-нейронів) з максимальною щільністю мічених нейронів у шарі 3 дорсального рога сірої речовини. Від 7 до 12 мічених нейронів було зареєстровано у вентральному розі (шари 7-10) даних сегментів, та невелика кількість у латеральному спінальному ядрі з обох боків мозку. Додатково відзначимо активність у латеральних та медіальних моторних ядрах (2-3 Fos-ір-клітини великих розмірів, близько 40 мкм у діаметрі, на зріз). Рівень Fos-ір в різних шарах сірої речовини сегментів шийного потовщення C6/C7 у тварин після голодування представляється у такій послідовності: шар 3 > шар 2 > шар 7 > шар 4.

Таким чином, імуногістохімічне виявлення різних структур головного мозку експресії білка ранньої відповіді c-Fos в нейронах під час реалізації дослідженого рефлекса дає можливість ідентифікувати церебральні нейронні системи і запропонувати власну модифікацію схеми [1], враховуючи особливості реалізації оперантного рефлексу (рис.).

Висновки

1.Процес вироблення у щурів оперантного їжодобувного рефлексу супроводжується посиленою експресію білка ранньої відповіді c-Fos у мотиваційних, сенсорних та моторних центрах головного та спинного мозку.

2.Формування моторної програми еферентної

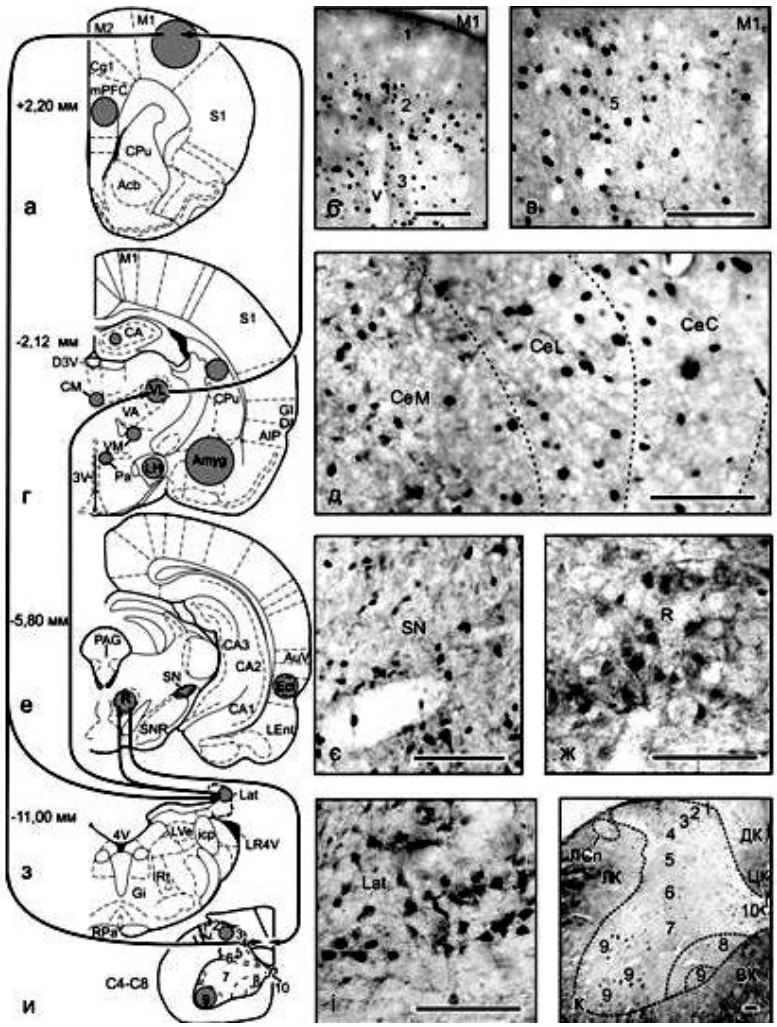

Рис. Схема взаємодії структур мозку із моторною корою під час реалізації оперантного їжодобувного рефлексу (ліва колонка) та мікрофотографії Fos-імунореактивних нейронів структур, залучених до системної реакції (права колонка) за Р. Шмідтом [1] із доповненнями. Фронтальні зрізи мозку різних рівнів: а - первинної моторної кори (M1) (+ 2,2 мм від брегми), г - мигдалеподібного тіла (Amyg) та латерального гіпоталамуса (LH), вентролатерального ядра таламуса (VL) (- 2,1 мм), е - червоного ядра (R) (- 5,8 мм), з - латерального ядра мозочка (Lat) (- 11,0 мм), и - сегментів (С4 - С8) спинного мозку. Мікрофотографії: б, в - M1, д - Amyg, є - чорної субстанції, ж - R, і - Lat, к - С4 - С8. Масштабна лінія - 100 мкм, відноситься до усіх фрагментів.

відповіді відбувається за обов'язкової активації та надходження інформації з таких мотиваційних центрів як мигдалеподібний комплекс, гіпоталамус і таких сенсорних як переднє нюхове ядро, 2, 3 і 4, 5 спинномозкові пластини, піриформна та сенсорна кора.

3.Активація таких рухових центрів як латеральне ядро мозочка, каудатопутамен, вентролатеральне ядро таламуса забезпечує можливість моторній корі реалізувати свої керуючі функції через низхідну кортикальну моторну команду на інтер- та мотонейрони 6-8 і 9 пластин шийного потовщення спинного мозку.

Перспективи подальших досліджень вбачаються у використанні цієї методики для моделювання патологічних процесів у ЦНС і встановлення участі мозкових структур у формуванні різноманітних симптомокомплексів.

Література. 1. Физиология человека / В 4-х томах. Т. I. Пер. с англ. / Под ред. Р.Шмидта и Г.Тевса. - М. : Мир, 1985. - 266 с. 2. Tzvi E. Delineating the cortico-striatal-cerebellar network in implicit motor sequence learning / E.Tzvi, T.F. Munte, U.M. Kramer // Neuroimage. - 2014. - V.94. - P. 222-230. 3. Особливості формування параметрів їжодобувних рухів щурів в умовах вільної поведінки / В. М. Мороз ., М. В. Йолтуховский, О. В. Власенко, І. Л. Рокунець, М. М. Йолтуховский // Вісн. Вінницького національного мед. університету. - 2010. - Т. 4, № 1, С. 1-14. 4. Fos-иммунореактивность и НАДФН-д-реактивность в коре больших полушарий крыс, реализующих мотивированные стереотипные движения передней конечностью / О. В. Власенко, А. И. Пилявский, В. А. Майский, А. В. Мазниченко // Нейрофизиология/ Neurophysiology. - 2008.- Т. 40, № 4. - С. 348-358. 5. Власенко О. В. Експресія c-fos як показник функціональної взаємодії фронтальної кори і лімбічних структур головного мозку під час їжодобувних стереотипних рухів у щурів / О. В. Власенко, О. В. Довгань // Нейрофизиология/ Neurophysiology. - 2008. - Т. 40, № 3. - С. 256-259. 6. Топографія Фос-імунореактивних та НАДФН-д-реактивних

нейронів у лімбічних структурах основи переднього мозку та гіпоталамусі при реалізації мотивованих оперантних рухів у щурів / О. В. Довгань, О. В. Власенко, В. О. Майський, О.І. Пілявський, А.В. Мазниченко // Нейрофизиология/ Neurophysiology. - 2009. - Т. 41, № 1. - С. 32-40. 7. Ламінарний розподіл активних нейронів у спинному мозку при реалізації їжодобувних стереотипних рухів у щурів / О.В. Власенко, О.В. Довгань, В.О. Майський, О.І. Пілявський, А.В. Мазниченко // Фізіол. ж. - 2010. - Т. 56, № 4. - С. 86-95. 8. Активация нейронов в автономных центрах продолговатого мозга при реализации мотивированных оперантных движений у крыс / О. В. Власенко, Т.В. Бузыка, В.А. Майский, А.И. Пилявский, А.В. Мазниченко // Нейрофизиология/Neurophysiology. - 2010. - Т. 42, № 5. - С. 390-404. 9. Paxinos G. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / G. Paxinos, C. Watson. - San Diego: Acad. Press, 1997. - 197 p.

СИСТЕМНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ МОЗГОВЫХ СТРУКТУР ПРИ РЕАЛИЗАЦИИ ОПЕРАНТНОГО ПИЩЕДОБЫВАТЕЛЬНОГО РЕФЛЕКСА У КРЫС

О.В. Власенко

Резюме. Сформулирована концепция времено-пространственной взаимодействия нейронных систем мозга в процессе выработки и реализации программы оперантного пищедобывательного рефлекса у крыс. Иммуногистохимически обнаружено экспрессию белка раннего ответа c-Fos, связанную с активацией нейронов структур мозга, которые задействованы в формирование моторной программы. Усиленную экспрессию c-Fos было обнаружено в ряде мотивационных, сенсорных и моторных центров. Среди мотивационных структур наибольшая активность наблюдалась в миндалевидном комплексе, гипоталамусе, а также в холинергических нейронах безымянной субстанции, базальном ядре Мейнерта и нейронах островков Калеха.

В комплексной реакции организма в процессе реализации оперантного рефлекса вовлечены такие автономные центры как ядро одинокого пути, двойное ядро, дорсальное моторное ядро блуждающего нерва, ростровентролатеральне и каудовентролатеральне ретикулярные ядра продолговатого мозга. Восходящие влияния мотиваційних и автономных центров опосредуются инсулярной и медильной префронтальной корой, то есть кортикальными сетями, связаннми с эмоциональными и когнитивными процессами. Среди сенсорных структур ЦНС наибольшую активность нейронов было обнаружено в спинномозговых пластинах 2 - 5, в сенсорной коре, каудальной части спинномозгового ядра тройничного нерва, переднем обонятельном ядре, пириформний коре. Среди структур, задействованных в контроль моторных компонентов поведения, интенсивные изменения экспрессии c-Fos происходили в спинномозговых пластинах 6 - 8 и 9, латеральном ядре мозжечка, в каудатопутамене, вентролатеральном ядре таламуса и, собственно, в моторной коре. Кора генерирует моторную команду на завершающем этапе формирования программы, получая всю необходимую афферентную информацию от двигательных, мотивационных и сенсорных центров.

Ключевые слова: оперантный рефлекс, ген c-fos, структуры мозга, крыса.

SYSTEMIC ORGANIZATION OF BRAIN STRUCTURES IN REALIZATION OF OPERANT FOOD-PROCURING REFLEX IN RATS

O. V. Vlasenko

Abstract. A concept of time-space interaction of neuronal systems in the process of developing and implementing the program of operant food-getting reflex in rats was formulated. Expression of early response protein c-Fos-associated with activation of brain structures neurons that are involved in the development of motor program was revealed immunohistochemically. Enhanced c-Fos expression was detected in a number of motivational, sensory and motor centers. Among motivational structures the highest activity was observed in amygdala, hypothalamus, as well as in cholinergic neurons of substantia innominata, nucleus basalis of Meynert and neurons of Calleja islands.

In complex reaction of organism in the process of implementation of operant reflex autonomous centers such as nucl. tractus solitarius, nucl. ambiguous, dorsal motor nucleus of n. vagus, and rostroventrolateral and caudoventrolateral reticular nuclei of medulla oblongata are involved. Rising influence of motivational and autonomous centers is mediated by insular and medial prefrontal cortex, i.e. cortical networks, connected with emotional and cognitive processes. Among the sensory structures of CNS neurons the greatest activity was found in 2-5 layers in the spinal cord, in the sensory cortex, caudal part of spinal nucleus of trigeminal nerve, anterior olfactory nucleus, piriform cortex. Among structures involved in control of motor components of behavior, intense changes of the c-Fos expression were found in 6-8, 9 layers in the cervical spinal cord, lateral nucleus of cerebellum, caudatoputamen, thalamus ventrolateral nucleus and in motor cortex proper. Cortex gets all the necessary afferent information from motor, motivational and sensory centers, generates motor command in the final stage of program formation.

Key words: operant reflex, c-fos gene, brain structures, rat.

Pirogov National Memorial Medical University (Vinnytsya)

lin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.35-39.

Надійшла до редакції 27.02.2015
Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький
© О.В. Власенко, 2015

УДК 616-018:546.48]-053-092.9-092.4

В.В. Гордієнко

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ НАКОПИЧЕННЯ КАДМІЮ В ОРГАНІЗМІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА ТРИВАЛОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ СОЛІ МЕТАЛУ В ДОЗАХ МАЛОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ

Ключові слова: *кадмій, вміст в органах, вікові особливості.*

Резюме. *У дослідах на статевонезрілих (1,5 міс.) і статевозрілих (5 міс) щурах-самцях у порівняльному аспекті з'ясовано накопичення кадмію в організмі за природних мов та експериментального навантаження низькими дозами кадмію хлориду (0,03 мг/кг, per/os, 30 діб). Встановлено вікові і тканинні особливості накопичення та тканинного розподілу кадмію. Найбільший вміст металу виявлено у паренхіматозних органах тварин з градієнтом розподілу: нирки>печінка>серце>скелетний м'яз>мозок. За умов експериментального метало токсикозу у молодих статевонезрілих тварин найінтенсивніше накопичення кадмію відбувається в нирках-вміст металу зростає у 17 разів (P<0,001) проти контролю, у печінці - вдвічі менше. У статевозрілих тварин на тлі вищого ніж у молодих вмісту кадмію в досліджуваних органах за умов металотоксикозу інтенсивність накопичення металу в органах-мішенях нижча -у нирках вміст кадмію вірогідно зростає в 4,3 раза, в печінці - в 3,5 раза. Накопичення кадмію в печінці дорослих тварин втричі вище (P<0,001), ніж за аналогічних умов у молодих.*

Вступ

Кадмій, як один із глобальних забруднювачів довкілля - важкий метал, що присутній у земній корі та навколишньому середовищі у вигляді оксидів та неорганічних солей (хлориду, сульфату) [3]. Антропогенний внесок надходження кадмію в атмосферу втричі перевищує його природні надходження. В Україні щорічно близько 400т кадмію потрапляє в ґрунт із фосфорними добривами, вапняковими матеріалами та викидами автотранспорту. Кадмій - метал майбутнього. Його застосовують у ракетній техніці, автоматиці, виробництві напівпровідників, полімерів, колекторів сонячних батарей тощо. Найінтенсивнішим джерелом забруднення атмосфери кадмієм є металургійний процес, гальванопокриття, виробництво люмінофорів для кольорових телевізорів і рентгенівських екранів, антикорозійних покриттів [2, 12].

Основними шляхами надходження кадмію і його солей в організм є аліментарний - разом із забрудненими токсикантом продуктами харчування та інгаляційний - через дихальні шляхи з повітрям і цигарковим димом [8].. Кожна цигарка може містити 1-2 мкг кадмію і 40-60% цієї кількості надходить разом із вдихуваним димом через легеневий епітелій у системний кровотік. Ретенція кадмію в організмі курців в 1,5- 2 рази вища порівняно з некурящими. Як і багато інших важких металів, кадмій має виразну здатність накопичуватися в організмі з періодом напіввиведення 10-35 років [12]. В організмі кадмій знаходиться, в основному, в зв'язаному стані - в комплексі з металотіонеїном [11].

Серед численних факторів ризику, що зумовлюють особливості реакції організму на ксенобіотики провідне місце посідає вік [9].

Високо уразливий до дії солей кадмію молодий організм, особливо в період статевого дозрівання [5, 9], хоча підвищена чутливість до антропогенного впливу спостерігається впродовж усього періоду росту починаючи з внутрішньоутробного розвитку [4].

У сучасній літературі достатньо широко висвітлено особливості, характер та механізм токсичної дії кадмію переважно на рівні високих та смертельних доз [2, 13, 15]. Однак, наявна інформація недостатня для прогнозування наслідків тривалого надходження токсиканту на рівні порогових та підпорогових доз, під впливом яких знаходиться населення чому, частково й присвячене дане дослідження.

Мета дослідження

У порівняльному аспекті з'ясувати накопичення кадмію в організмі тварин різного віку за природних умов та експериментального тривалого навантаження низькими дозами кадмію хлориду.

© В.В. Гордієнко, 2015

Матеріали і методи

Дослідження виконано на нелінійних білих щурах-самцях двох вікових груп - молодих статевонезрілих (1,5 міс., вихідна маса 60-80г) і дорослих статевозрілих (5 міс., вихідна маса 180-200г). Тварин утримували в умовах віварію на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до відстояної питної води та їжі. Піддослідних тварин різного віку впродовж 30 діб щоденно навантажували введенням у шлунок через зонд кадмію хлорид у дозі 0,03мг/кг, що становить 3 х 10-3DL50 [2]. Контрольним тваринам за аналогічних умов утримування вводили розчинник. На 30-у добу щурів знеживлювали одномоментною декапітацією під ефірною анестезією і вилучали органи (мозок, серце, печінка, нирки, скелетний (стегновий)м'яз), у яких визначали вміст кадмію за допомогою атомно-абсорбційного спектрофотометра С115М-1. Вміст металу в їжі (зерно пшениці) та питній воді, яку отримували тварини, відповідав "Медико-біологічним вимогам і санітарним нормам якості продовольчої сировини і харчових продуктів" (МБВ №5061-89). Щодо додаткового надходження металу з повітрям, то контрольні і піддослідні тварини знаходилися в однакових умовах утримання. При роботі з тваринами дотримувалися вимог Європейської конвенції щодо захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986). Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Проведений на першому етапі аналіз вмісту кадмію в організмі інтактних (контрольних) тварин виявив вікові та тканинні відмінності природного накопичення металу у молодих статевонезрілих (СНЗ) і дорослих статевозрілих (СЗ) щурів (табл.). У СНЗ щурів найвищий вміст кадмію серед досліджуваних органів виявлено в нирках. В інших органах, порівняно з нирками, його вміст значно менший: у серці-в 4,5 раза, скелетному м'язі - в 8,4 раза, печінці - в 9,6 раза. Найнижчий вміст кадмію в головному мозку: вдвічі менший, ніж у скелетному м'язі і в 16, 6 раза - ніж у нирках.

Показники вмісту кадмію в органах інтактних СЗ щурів вищі, ніж у СНЗ тварин: у печінці - у 8 разів, мозку - в 4,3 раза, скелетному м'язі - в 3,1 раза, в нирках - 1,3 раза (табл.). У цілому, в інтактних СНЗ і СЗ щурів найвищий вміст металу виявлено в нирках, найнижчий-у головному мозку. Якщо вміст кадмію в головному мозку тварин умовно прийняти за 1, то виявляються відносні вікові та тканинні відмінності накопичення металу в органах. Так, у СНЗ щурів цей показник у нирках дорівнює - 17, у серці -4, у печінці й скелетному м'язі - 2. У СЗ щурів, у яких вміст кадмію в головному мозку в 4,5 раза вищий, ніж у СНЗ, цей показник накопичення в нирках-5, у печінці - 3, у серці та скелетному м'язі - 1,5.

Отже, градієнт тканинного розподілу металу в інтактних СНЗ і СЗ щурів подібний, однак, з віком вміст кадмію в усіх органах зростає. У дорослих щурів особливо підвищується кадмійнакопичувальна здатність печінки.

Експериментальний кадмієвий металоток-

Таблиця

Вміст кадмію (мг/кг) в органах щурів різного віку за тривалого (30 днів) надходження в організм кадмію хлориду (0,03 мг/кг, щоденно) (x±Sx)

Орган	Статевонезрілі		Статевозрілі	
	Контроль (n=7)	Дослід (n=6)	Контроль (n=7)	Дослід (n=6)
Мозок	0,004±0,002	0,009±0,0027	0,017±0,004 P_1 <0,02	0,032±0,0054 P<0,05 P_1 <0,01
Печінка	0,007±0,002	0,06±0,006 P<0,001	0,056±0,018 P_1 <0,02	0,195±0,002 P<0,001 P_1 <0,001
Нирки	0,067±0,0018	1,137±0,028 P<0,001	0,09±0,0012 P_1 <0,001	0,383±0,0015 P<0,001 P_1 <0,001
Серце	0,015±0,005	0,019±0,006	0,025±0,005	0,034±0,004
Скелетний м'яз	0,008±0,007	0,011±0,007	0,025±0,005 P_1 <0,02	0,031±0,005 P_1 <0,05

p – ступінь вірогідності в порівнянні з контролем, p_1 – ступінь вірогідності між показниками СНЗ і СЗ тварин

сикоз моделювали щоденним, впродовж 30 діб, ентеральним уведенням кадмію хлориду в дозі 0,03 мг/кг, що в сумі склало 0,9 мг/кг для щурів обох вікових груп. Однак,зважаючи на те, що ефективність гастроінтестінальної абсорбції кадмію становить в середньому 0,5-5% [14], слід вважати, що отримані тваринами в ході експерименту дози кадмію хлориду є малої інтенсивності.

Дослідження вмісту кадмію в органах СНЗ щурів після місячної затравки низькими дозами кадмію хлориду засвідчили збільшення накопичення металу в усіх досліджуваних органах, хоча статистично вірогідне зростання відбулося лише в нирках і печінці (табл.). Порівняно з контрольними тваринами вміст кадмію в нирках вірогідно збільшився в 17 разів, у печінці - в 8,6 раза. При умовно прийнятому вмісті металу в головному мозку за 1, коефіцієнт накопичення кадмію в нирках склав - 126, у печінці - 7, у серці - 2 з градієнтом тканинного розподілу: нирки> печінка> серце>скелетний м'яз=мозок.

У СЗ щурів на тлі вищого, ніж у СНЗ тварин природного накопичення кадмію в органах, при експериментально створеному металотоксикозі спостерігається менш виразне збільшення вмісту кадмію в органах-мішенях. У нирках вміст металу зріс у 4.3 раза, в печінці - в 3,5 раза, в мозку - в 1,9 раза. При цьому вміст кадмію в печінці дорослих щурів перевищив такий у СНЗ тварин в 3,3 раза, в той час, як у нирках він виявився майже втричі меншим, ніж у СНЗ тварин за аналогічних умов (табл.). Порівняно з мозком, де вміст металу був найменшим, відносний коефіцієнт вмісту кадмію в нирках склав 12, у печінці - 6. Градієнт тканинного накопичення металу у СЗ щурів подібний до такого у СНЗ тварин.

Отже, основними "схованками" для депонуваня кадмію в організмі СНЗ і СЗ тварин як за природних умов, так і експериментально створеному низькими дозами кадмію хлориду металотоксикозі є нирки і печінка -паренхіматозні органи з високою активністю біохімічних та фізіологічних процесів, яким належить важлива роль в елімінації токсиканта [11]. Отримані нами дані щодо більшого накопичення кадмію в нирках молодих щурів узгоджуються з результатами інших дослідників [1, 10]. Інтенсивніше накопичення кадмію в організмі СНЗ щурів, ймовірно, обумовлено кращою абсорбцією солі металу в травному каналі [8], а також анатомічною незрілістю, незавершеністю процесів диференціювання клітин і тканин та недостатньою індукцією синтезу транспортних білків-металотіонеїнів [11]. Тривалий період напіввиведення з організму, здатність утворювати депо в паренхіматозних органах визначають високу нефро- і гепатотоксичну дію солей кадмію для людини і тварин,особливо в молодому віці при надходженні токсиканту навіть у дозах малої інтенсивності [4, 6].

Висновки

1.За природних умов та експериментально створеного тривалим уведенням низьких доз кадмію хлориду (0,03 мг/кг, per os, 30 діб) металотоксикозу встановлено вікові і тканинні особливості розподілу і накопичення кадмію в організмі щурів різного віку. Найбільшими "схованками" для депонування металу в молодих статевонезрілих і дорослих статевозрілих тварин є паренхіматозні органи з градієнтом розподілу-нирки>печінка>серце>скелетний м'яз=мозок.

2.За умов експериментального металотоксикозу в організмі статевонезрілих тварин найінтенсивніше зростає вміст кадмію в нирках - у 17 разів ($P<0,001$) проти контролю, у печінці - у 8,6 раза ($P<0,001$).

3.У статевозрілих тварин на тлі вищого, ніж у молодих вмісту кадмію в органах, за умов інтоксикації низькими дозами кадмію хлориду інтенсивність накопичення металу в органах-мішенях менша: вміст кадмію в нирках збільшується в 4,3 раза, у печінці - в 3,5 раза ($P<0,001$). Накопичення кадмію в печінці дорослих тварин втричі вище ($P<0,001$), ніж за аналогічних умов у молодих.

4. Висока накопичувальна здатність нирок і печінки до кадмію провокує нефро-і гепатотоксичну дію металу, особливо в молодому віці.

Перспективи подальших досліджень

Серед препаратів рослинного походження буде здійснено пошук безпечних лікарських засобів для зменшення накопичення і прискореного виведення кадмію з організму.

Література. 1.Андрусишина І.М. Особливості вікової зміни вмісту важких металів і мікроелементів в органах експериментальних тварин / І.М. Андрусишина, О.Г.Лампека // Нариси вікової токсикології.-К.: Авіцена, 2005.-С.63-70. 2.Антоняк Г.Л. Екотоксикологічні аспекти впливу кадмію на організм людини і тварин / Г.Л.Антоняк, Н.Є. Панас, Ю.В. Жиліщич, П.П. Білецька//Мед.хімія.-2007.-Т.9, №3.-С.112-119. 3.Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I- IV групп: Справ. Изд. / Под ред. В.А. Филатова // Л.: Химия, 1988.-512с. 4.Гордієнко В.В. Вікові особливості гепатотоксичної дії кадмію хлориду у щурів за субхронічної експозиції доз малої інтенсивності / В.В. Гордієнко, Т.М. Бойчук//Бук.мед вісник.-2015.-Т.19,№1(73).-С45-48. 5.Гордієнко В.В. Особливості циркадіанних біоритмів показників про/ антиоксидантного гомеостазу у статевонезрілих щурів за тривалої дії низьких доз кадмію хлориду.-Мед. хімія.-2014.-Т.16, №3(60),-С.33-36. 6.Гордієнко В.В. Функціональні зміни в діяльності нирок щурів за кадмієвої інтоксикації у

системі "мати-плід "/В.В.Гордієнко//Бук.мед.вісник.-2014.-Т.18, №3(71).-С.46-49. 7.Кухарчук О.Л. Вплив гострої затравки щурів хлористим кадмієм на екскреторну функцію нирок за умов водного навантаження // О.Л.Кухарчук, Г.І. Кокощук, К.М. Чала [та ін] // Бук. мед.вісник.-2001.-Т.5, №2.-С.185-188. 8.Микроэлементозы человека / [Авцын А.П., Жаворонков А.А., Раш М.А., Стручкова Л.С.]..:Медицина,1991.-496с. 9.Нариси вікової токсикології / І.М. Трахтенберг, М.М. Коршун, М.Г. Проданчук[та ін.] За ред..І.М. Трахтенберга.-К.:Авіцена, 2005.-256с. 10.Пыхтеева Е.Г. Возрастные отличия в транспортировке и накоплении кадмия / Е.Г. Пыхтеева, Д.В. Большой//Тез.доп."Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків ", м.Чернівці.-2002.-С.34. 11.Шафран Л.М. Металлотионеины / Л.М. Шафран, Е.Г. Пыхтеева, Д.В. Большой.-Одесса; Изд-во "Чорномор'я",-2011.-428с. 12.Штабський Б.М. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини/Б.М. Штабський, М.Р. Гжегоцький.-Львів: Видавничий дім "Наутілус", 1999.-308 с. 13.Arisawa K. Cadmium induced renal dysfunction and mortality in two cohorts:disappearance of the assotciation in a generation born later / K.Arisawa, H.Uemura, Mhiyoshi [et al]//Toxicol Let.-2007.-V.169, №3.-P.214-221. 14.Frodello I.P. Cadmium, copper, lead and zine in fine toted whale species of Mediterranean Sea / I.P. Frodello, B.Marehand //Int.J.Toxicol/-2001.-№6ю-Зю339-343. 15.Swiergosz-Kowalewska R. Cadmium, zinc and iron interactions in the tissues of bank vole Clethrionomys glareolus after exposure to low and nigh doses of cadmium chloride / R.Swiergosz-Kowalewska, I.Holewa// Biometals.-2007.-Vol.20,№5.-P.743-749.

ОСОБЕННОСТИ НАКОПЛЕНИЯ КАДМИЯ В ОРГАНИЗМЕ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ЭКСПОЗИИ СОЛИ МЕТАЛЛА В ДОЗАХ МАЛОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

В.В.Гордиенко

Резюме. В опытах на неполовозрелых (1,5 мес.) и половозрелых (5 мес.) крысах самцах в сравнительном аспекте изучено накопление кадмия в организме животных при естественных условиях содержания и экспериментальной нагрузке малыми дозами кадмия хлорида (0,03 мг/кг, per os, 30 суток). Установлены возрастные и тканевые отличия накопления и распределения кадмия в организме животных. Наибольшее содержание металла выявлено в паренхиматозных органах с градиентом распределения-почки>печень> сердце>скелетная мышца>мозг. При экспериментальном металлотоксикозе у молодых неполовозрелых животных наибольшее накопление кадмия происходит в почках - содержание металла увеличивается в 17 раз (P<0,001), в печени - в 8,6 раза (P<0,001) по сравнению с уровнем у контрольных животных. На фоне большего, чем у молодых содержания кадмия в исследуемых органах у половозрелых животных в условиях металлотоксикоза интенсивность накопления металла в органах-мишенях ниже - в почках содержание кадмия возрастает в 4,3 раза, в печени - в 3,5 раза (P<0,001). Накопление кадмия в печени взрослых животных в три раза выше (P<0,001), чем у молодых в аналогичных условиях.

Ключевые слова: кадмий, содержание в органах, возрастные особенности.

FEATURES OF CADMIUM ACCUMULATION IN RATS OF DIFFERENT AGES IN CASE OF LONG-TERM EXPOSITION TO THE SALT OF METAL IN LOW INTENSITY DOSES

V.V.Gordienko

Abstract. Experiments with not sexually mature (1.5 months) and sexually mature (5 months) male rats in comparative aspect clarified accumulation of cadmium in the organism in natural conditions and in case of experimental loading with low doses of cadmium chloride (0.03 mg/kg, per/os, 30 days). Age and tissue specific features of cadmium accumulation and tissue distribution were determined. The highest metal content was found in parenchymal organs of animals with gradient of distribution: kidneys>liver>heart>skeletal muscle>brain. In conditions of experimental metal-toxicosis of young not sexually mature animals the most intensive cadmium accumulation takes place in kidneys - the metal content increases in 17 times (P<0.001) in comparison with control, in liver - in half as much. In sexually mature animals on the background of higher cadmium content in examined organs, in comparison with not sexually mature animals, in conditions of metal-toxicosis metal accumulation intensity in targeted organs is lower - cadmium content in the kidneys apparently increases in 4.3 times, in the liver - in 3.5 times. Generally speaking, cadmium accumulation in the liver of mature animals is three times higher (P<0.001) than in young animals in the same conditions.

Key words: cadmium, content in organs, age features.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.40-43.

Надійшла до редакції 22.03.2015
Рецензент – проф. І.І. Заморський
© В.В. Гордієнко, 2015

УДК 616.345-006.6-089.844

І.Я. Гушул,

І.О. Іващук,

І.С. Давиденко,

І.О. Малишевський

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

МОДЕЛЮВАННЯ РАКУ ТОВСТОЇ КИШКИ

Ключові слова: *рак товстої кишки, пухлина Герена.*

Резюме. *У статті представлена характеристика пухлини Герена та спосіб моделювання раку товстої кишки на дрібних лабораторних тваринах. Патоморфологічно доведено наявність карциноми стінки товстої кишки, яка характеризується ендофітним ростом. Встановлено середні терміни макровізуалізації пухлини, частоту її виникнення та розвитку ускладнень.*

Вступ

Надзвичайно важлива роль у розвитку сучасного уявлення особливостей пухлинного росту належить прищеплюваним пухлинам, які все більше привертають увагу багатьох науковців.

Використання карциноми Герена, як моделі епітеліальної пухлини є найбільш доцільним, оскільки вона за своїми біологічними та морфологічними властивостями має епітеліальний характер. Карцинома Герена за гістологічною структурою є низькодиференційованим раком, інколи утворюючий залозисті структури. Пухлина у 75% прищеплюється зрілим щурам обох статей, при цьому спонтанне розсмоктування не відмічається. Період появи пухлини, яку можливо пропальпувати, складає в середньому 7-10 діб. У підшкірній клітковині пухлина росте у вигляді м'яких еластичних вузлів, відмежованих тонкою сполучнотканинною капсулою. Ріст пухлини Герена нерівномірний, складається з двох фаз. Упродовж перших двох тижнів ріст пухлини сповільнений та нерівномірний, який в подальшому змінюється на швидкий. Пухлина великих розмірів досить часто містить велику кількість некротизованих тканин, просяклих кров'ю або гнійними масами з неприємним запахом, розташованих у її центральній частині.

Існуючі способи моделювання раку товстої кишки характеризуються частим метастатичним ураженням внутрішніх органів, високою летальністю тварин, а також локалізація новоутворення поза товстою кишкою робить дані моделі далекими від реальної клінічної картини даного захворювання.

Мета дослідження

Розробити спосіб моделювання раку товстої кишки з високою частотою отримання пухлинного росту, контрольованим процесом канцерогенезу, який максимально відповідатиме реальній клінічній картині даного захворювання.

Матеріал і методи

Пухлину Герена отримуємо шляхом ксеноімплантації її клітин під шкіру латеральної поверхні стегна у кількості 4х108, розведені у 0,5 мл фізіологічного розчину. Після досягнення пухлиною відповідних розмірів, під загальним внутрішньом'язовим (в/м) знеболенням (розчин хлоралгідрату 200-250 мг/кг), в стерильних умовах виконуємо розріз шкіри в проекції останньої, тупим та гострим шляхами її видаляємо. З периферичних частин отриманої пухлини висікаємо шматок тканин прямокутної форми, розмірами 3,0 х 4,0 мм.

Експеримент виконано на 67 статевозрілих нелінійних щурах, середнього віку, обох статей, масою не менше 180 г, яким під загальним в/м знеболенням (розчин хлоралгідрату 200-250 мг/кг), після обробки операційного поля, виконували лапаротомію. У рану виводили ілеоцекальний кут. Виконували розріз товстої кишки довжиною 3-4 мм у поперечному напрямку, в який заводили шматок пухлини Герена відповідних розмірів, прямокутної форми, на 2/3 її довжини. Декількома окремовузловими швами фіксували шматок пухлини Герена так, щоб всі шари кишки безпосередньо контактували з останньою, а також була відновлена герметизація шлунково-кишкового тракту. Далі виведений ілеоцекальний кут із даною ділянкою товстої кишки занурювали у черевну порожнину, лапаротомну рану пошарово зашивали.

Хірургічні втручання проводилися в умовах віварію Буковинського державного медичного університету, відповідно до національних вимог "Загальних етичних принципів експериментів на

© І.Я. Гушул, І.О. Іващук, І.С. Давиденко, І.О. Малишевський, 2015

тваринах" (Україна, 2011), які узгоджені з положенням "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985).

На 14-ту добу після виконання оперативного втручання з приводу моделювання раку товстої кишки, під загальним в/м знеболенням (розчин хлоралгідрату 200-250 мг/кг) виконували лапаротомію, огляд органів черевної порожнини на предмет наявності метастазів, висічення ділянки товстої кишки ураженої пухлиною.

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".

Для світлооптичного дослідження для гістологічного дослідження, біоптати стінки тонкої та товстої кишок фіксували в 10% нейтральному формаліні. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Використовували описову методику виявлених патоморфологічних змін.

Обговорення результатів дослідження

У середньому через два тижні в даній ділянці шлунково-кишкового тракту має місце спайковий процес, в просвіті товстої кишки - злоякісне новоутворення, яке на 2/3 стенозує її просвіт, інколи ускладнюється кишковою непрохідністю, профузною кровотечею, параколітичним абсцесом або канцероматозом очеревини (рис. 1).

Рис. 1. Моделювання раку товстої кишки (14-та доба спостереження). 1 - пухлина висхідної частини товстої кишки лабораторного щура.

Проведені патоморфологічні дослідження свідчать про злоякісне новоутворення, яке представлене низькодиференційованими епітеліальними клітинами, яке інфільтрує м'язову оболонку товстої кишки. Характеризується переважно ендофітним ростом та перифокальним запаленням, на що вказує повнокров'я венозних судин, а також підсилена інфільтрація плазмоцитами та лімфоцитами слизової оболонки та підслизової основи кишки в проекції пухлини (рис. 2, 3).

У наших дослідженнях із 67 прищеплених тварин пухлина товстої кишки виникла у 48 (71,6%).

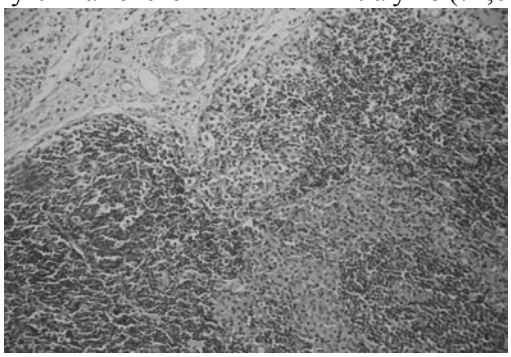

Рис. 2. Фото мікропрепарату стінки товстої кишки щура з прищепленою пухлиною Герена. Низькодиференційовані епітеліальні клітини, які інфільтрують м'язову оболонку. Гематоксилін і еозин. Об. 10^x. Ок. 10^x.

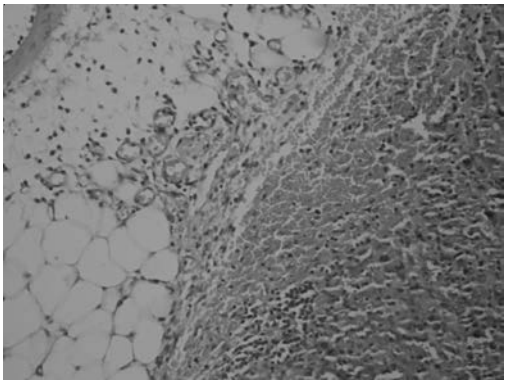

Рис. 3. Фото мікропрепарату стінки товстої кишки щура з прищепленою пухлиною Герена. Інвазія у підслизову основу, лімфоцитарно-плазмоцитарна інфільтрація. Гематоксилін і еозин. Об. 10^x. Ок. 10^x.

Середній термін макровізуалізації пухлини товстої кишки склав 14,1 ± 0,21 діб. Ускладнення пухлини у вигляді кишкової непрохідності мав місце у 22 (45,8%) тварин. Профузна кровотеча виникла у 3 (6,3%) щурів, а параколітичний абсцес - у 4 (8,3%). Тривалий ріст пухлини, близько одного місця, характеризується розвитком канцероматозу очеревини, появою асциту, кахексії тварини (рис.4).

Рис. 4. Моделювання раку товстої кишки (16-та доба спостереження).
1 - пухлина висхідної частини товстої кишки, ускладнена профузною кровотечею.

Таким чином, імплантація шматка пухлини Герена безпосередньо в товсту кишку, а також контакт її із всіма шарами останньої призводить переважно до ендофітного росту новоутворення у потрібному місці шлунково-кишкового тракту, відсутності віддалених метастазів, що робить цей процес максимально наближеним до реальної клінічної картини даного захворювання.

Даний спосіб дозволяє технічно нескладно змоделювати злоякісне новоутворення товстої кишки, яке за своїм характеристикам відповідає росту аденокарциноми людини. Використання даної моделі забезпечує можливість вивчення патогенетичних особливостей її перебігу на фоні створених ускладнень раку товстої кишки, а також розробки нових методів лікування

Висновок

1.Запропонований спосіб дозволяє технічно нескладно змоделювати злоякісне новоутворення товстої кишки, яке за своїм характеристикам відповідає росту аденокарциноми людини.

2.Використання даної моделі забезпечує можливість вивчення патогенетичних особливостей її перебігу на фоні створених ускладнень раку товстої кишки, а також розробки нових методів лікування.

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне дослідити біохімічні та мікробіологічні особливості перебігу гострого поширеного перитоніту на фоні змодельованого раку товстої кишки.

Література. 1.Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах: метод. посібн. / [В.П. Пішак, В.Г. Висоцька, В.М. Магаляс та ін.]. - Ч.: Медуніверситет, 2006. - 350 с, іл. 2.Пат. 2457546 РФ, МПК G09B23/28. Способ моделирования аденокарциномы толстой кишки человека / Лепехова С.А., Гольдберг О.А., Рой Т.А., Апарций А.Г., Чашкова Е.Ю., Кувшинов А.Г.; Заявитель Учреждение Российской академии медицинских наук Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН., заяв. № 2011108850/14 от 09.03.2011; опубл. 27.07.2012. 3.Baktiar O Karim, Huso Mouse models for colorectal cancer / O Karim Baktiar, L Huso David // Am J Cancer Res. - 2013. - Vol. 3 (3). - P. 240-250. 4.Byrne H Individual-based and continuum models of growing cell populations: A comparison / H Byrne, D. Draso // J. Math. Biol. - 2009. - Vol. 56. -P. 657-687. 5.Marusyk A. Tumor heterogeneity: Causes and consequences /A. Marusyk, K. Polyak // .-Biochem. Biophys. Acta. - 2010 - Vol. 1. - P. - 105-117. 6. Multiscale cancer modeling / T.S. Deisboeck, Z. Wang, P. Macklin [at al.] // Ann. Rev. Biomed. Engr. - 2011. - Vol. 13 . - P. 127-155.

МОДЕЛИРОВАНИЕ РАКА ТОЛСТОЙ КИШКИ

И.Я. Гушул, А.И. Иващук, И.С. Давиденко,

И.А. Малышевский

Резюме. В статье представлена характеристика опухоли Герена и способ моделирования рака толстой кишки на мелких лабораторных животных. Патоморфологически доказано наличие карциномы стенки толстой кишки, которая характеризуется эндофитным ростом. Определено средние строки макровизуализации опухоли, частоту ее возникновения и развития осложнений.

Ключевые слова: рак толстой кишки, опухоль Герена.

CANCER MODELING OF THE LARGE INTESTINE

I.Y. Gushul, O.I. Ivashchuk, I.S. Davydenko,

I.O. Malyshevs'kyi

Abstract. The authors present the description of Guerin's tumor and way of the large intestine cancer modeling on small laboratory animals. The presence of carcinoma of the wall of the large intestine which is characterized by entophytic growth has been proved pathmorphologically. Medium periods of tumor onset, occurrence of its origin and the development of complications have been stated.

Key words: large intestine cancer, Guerin's tumor.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.44-46.

Надійшла до редакції 19.03.2015

Рецензент – проф. І.В. Шкварковський

© І.Я. Гушул, І.О. Іващук, І.С. Давиденко,

І.О. Малишевський, 2015

УДК 616.5-002.3-08-07:616.155.3-008.13-07

M.O. Dashko

Danylo Halytskyi Lviv National Medical University

THE DYNAMICS OF PHAGOCYTOSIS INDICES IN PATIENTS WITH PYODERMIAS DURING COMPREHENSIVE TREATMENT

Key words: *pyodermias, phagocytosis, probiotic, immunotropic and laser therapies.*

Abstract*. An analysis of the evolution of phagocytosis indices in patients with pyodermisa while using different therapies has been conducted. It was established that the use of immunotropic drug "Immunomax", probiotic "Enterogermina" and combined low intensive laser therapy (percutaneous laser irradiation of blood, external laser therapy) helps to normalize the studied indices of phagocytosis.*

Introduction

Pyoderma is a group of acute or chronic skin diseases caused by pyogenic cocci (staphylococci, streptococci etc.) which constitute about 30% of the skin pathology in Ukraine[2, 3]. Pyoderma, in recent years, tends to have more severe clinical course with widespread skin lesions, formation of resistance to drugs of etiotropic treatment, leading to their chronic course, decrease or loss of patient's capacity and social activity, which defines the important medical and social significance of the problem and justifies the relevance of improving the treatment of these patients [7, 11].

According to recent studies, the development of pyoderma is due to the combined effect of endogenous and exogenous factors, among which endocrine diseases are significant as well as disorders of metabolic processes, reduced systemic immunity and phagocytic ability of mononuclear phagocytes and granulocytes at various stages of phagocytosis of pyogenic cocci, which contribute to more severe clinical course and frequent relapse of chronic pyoderma [5, 9, 10]. It has been also established that the intestinal microflora plays an important role in the formation of homeostasis and immune response; it has been found a relationship between the condition of the large intestine biocenosis, indices of systemic immunity and phagocytosis and nature of clinical manifestations of pyoderma justifying differentiated administration of probiotics and immunotropic drugs in the comprehensive therapy [4].

According to modern standards, treatment of pyoderma is carried out in a differentiated way - in acute superficial pyoderma patients are only prescribed an external antibacterial and anti-inflammatory therapy, but in case of deep and chronic forms, comprehensive treatment which includes systemic antibacterial, immunotropic, anti-inflammatory and other therapies is used [1].

© M.O. Dashko, 2015

Reduced effectiveness of treatment of pyoderma nowadays is often associated with formation of resistance to drugs, in this regard, in recent years, alternative non-drug treatments, including laser therapy become more popular in dermatology, as it was proven, that low laser radiation causes anti-inflammatory effect, improves microcirculation, metabolic and reparative processes, causes an antibacterial effect, stimulates general and local immune protection factors, without causing side effects and complications [6, 12].

The purpose of the study

To determine the evolution of phagocytosis indices in patients with pyoderma under different treatments - standard and comprehensive, using probiotics, immunotropic drugs and combined laser therapy.

Material and methods

77 patients with pyoderma aged from 18 to 69 years old, including 48 male and 29 women were involved in the study.

The criteria for inclusion in the study were the following: patient's age - 18 years or more; clinical manifestations of primary forms of pyoderma; the presence of deep or superficial chronic pyoderma; absence of chronic physical illness or exacerbation at the time of the examination.

According to the nature of clinical manifestations 47 (61.0%) patients were diagnosed with staphyloderma, of which 29 with deep chronic forms (furunculosis) and 18 with superficial forms of chronicity (sycosis vulgaris, chronic folliculitis); 17 (22.1%) revealed streptoderma, of which 10 - deep form (ecthyma vulgaris) and 7 with superficial recurrent streptoderma (impetigo); 13 (16.9%) patients with deep and chronic forms of mixed pyoderma (impetigo vulgaris, ulcers and ulcer-vegetating

pyoderma). The control group included 35 healthy individuals (donors) of the same age.

To assess the state of phagocytosis in patients with acne vulgaris, we determined phagocytic activity (PA) and phagocytic index (PI) of polymorphonuclear leukocytes, nitro blue tetrazolium recovery test (NBT test spontaneous) and NBT-test pyrogenal stimulated by known methods [8].

Statistical analysis of the results of research was carried out by the methods of statistical analysis using software (Excel, Statistica 6.0), the difference of averages was considered probable at $p < 0.05$.

Discussion

Before treatment, patients with pyoderma had probable decrease in PI (by 29,9%, $p < 0,001$) with the downward trend of PA (by 7,52%, $p > 0,05$), characterizing the initial stages of phagocytic process, as well as likely reduction of spontaneous NBT-test (by 23,6%, $p < 0,01$) and stimulated NBT test (by 21,5%, $p < 0,001$), which represent the final stage of the process of phagocytosis. At the same time, patients with pyoderma had concomitant dysbiosis of the large intestine cavity of IV degree and interdependence between changes of parameters of systemic immunity and phagocytosis, the degree of intestinal dysbiosis and severity of clinical course of pyoderma was established, justifying the administration of probiotics and immunotropic therapy for these patients.

In order to optimize the treatment of deep and chronic pyoderma, in consideration of found changes in systemic immunity indices of these patients, phagocytosis and intestinal biocoenosis, we developed a complex therapeutic method, which suggests the administration of immunotropic drug "Immunomax", probiotic "Enterogermina" and combined laser therapy - percutaneous laser irradiation of blood (PLIB) and differentiated (depending on the clinical manifestations of pyoderma) external laser therapy - laser photochemotherapy (1% solution of methylene blue as photosensitizer) and laser photophoresis (with antibiotic ointment "BACTROBAN") along the traditional therapy.

To determine the effectiveness of the developed method of combined therapy of pyoderma the registered patients were divided into 3 groups, using randomization method and the people in groups were similar in age, sex distribution and clinical forms of pyoderma: the first one was comparative and included 24 patients who received standard systemic therapy, including immunotropic drug "Immunomax" (200 IU / m on the 1st -3rd and 8th -10th days) and topical treatment (aniline dyes, antibacterial ointment); the second comparative group consisted of 27 people, who were additionally administered probiotic "Enterogermina" (1 capsule three times a day for 14 days) and the third group (basic) numbered 26 patients who were administered a comprehensive treatment that included immunotropic drug "Immunomax", probiotic "Enterogermina" and combined laser therapy: 1) percutaneous laser blood irradiation (10 min, once every other day, the course with 8-10 procedures, 2) differentiated external laser therapy: on the pustular elements - laser photochemotherapy with 1 % solution of methylene blue and on the erosive and ulcerative elements - laser with antibiotic ointment photophoresis "BACTROBAN" (daily sessions for 4-6 min to 1 field for the total exposure - 20-25 min per course of 10-15 procedures). For the procedure of laser therapy we used low intensity semiconductor laser device SM-2 PL "Gurza" with a wavelength of 0.65 microns and laser power of 10 mW.

The evaluation of results of different treatments for pyoderma was conducted based on the analysis of the evolution of clinical and laboratory indices of blood including those of phagocytosis, that are shown in the table.

According to the results of the conducted studies (Table), patients of the 1st comparative group, as the result of application of standard therapy with immunotropic drug, were likely to increase their PI by 24.1% ($p < 0.05$), NBT-test of spontaneous and stimulated (by 13.6% and 17.2% respectively, $p < 0.01$), but preserving significant difference of PA and stimulated NBT-test with those of the control group (a decrease by 27.3%, $p < 0.001$ and 18.4%, $p < 0.01$ respectively).

Patients with pyoderma in the second comparative group due to the use of standard therapy, immunotropic medication and a probiotic experienced, at the end of treatment, probable growth of PA rates by 29.3% ($p < 0.01$), NBT-test of spontaneous and stimulated (by15, 4% and 13.8%, $p < 0.05$ respectively), but without their probable difference from those of patients of the first comparative group with preserving significant difference of PA and stimulated NBT-test with the same parameters in control group (a decrease by 22.4%, $p < 0.05$ and 15.4%, $p < 0.01$respectively).

However, patients with pyoderma in the core group who received combined therapy that included imunomotropic drug, a probiotic and laser therapy, experienced probable increase in PA and PI (by 36,9%, $p < 0,001$ and 11,4%, $p < 0.05$ respectively) and spontaneous NBT-test (by 25,7%, $p < 0,05$) as well as stimulated NBT test (by 28,4%, $p < 0,001$) with the approximation of most of them, except NBT-test stimulated, to the values of those in the control group.

Analysis of the studied parameters of phago-

Table

Dynamics of phagocytosis indices in patients with pyoderma after different therapies (M ± m)

Indices, measurement units		Patients with pyoderma (n=77)			Control group (n=35)
		1st group (n_1=24)	2nd group (n_2=27)	3rd group (n_3=26)	
Phagocytic activity, %	Before treatment	55,5± 1,86	54,2±2,16 $p_{1-2}>0,05$	56,1±2,34 $p_{1-3}>0,05$; $p_{2-3}>0,05$	62,9± 4,28
	After treatment	58,3± 1,48	57,7±0,986 $p_{1-2}>0,05$	62,5±1,95 $p_{1-3}>0,05$; $p_{2-3}>0,05$	
P (before/after treatment)		P>0,05	P>0,05	P<0,05	
Phagocytic index	Before treatment	4,03± 0,316***	4,13±0,324*** $p_{1-2}>0,05$	4,38±0,308*** $p_{1-3}>0,05$; $p_{2-3}>0,05$	6,88± 0,540
	After treatment	5,00± 0,208**	5,34±0,213* $p_{1-2}>0,01$	6,00±0,206 $p_{1-3}<0,001$;$p_{2-3}<0,05$	
P (before/after treatment)		P<0,05	P<0,01	P<0,001	
spontaneous NBT-test	Before treatment	9,95± 0,221*	10,4±1,01* $p_{1-2}>0,05$	10,1±0,579* $p_{1-3}>0,05$; $p_{2-3}>0,05$	12,5± 0,850
	After treatment	11,3± 0,204	12,0±0,75 $p_{1-2}>0,05$	12,7±0,828 $p_{1-3}>0,05$; $p_{2-3}>0,05$	
P (before/after treatment)		P<0,01	P<0,05	P<0,05	
stimulated NBT test	Before treatment	20,4± 0,972***	21,8±1,09*** $p_{1-2}>0,05$	20,8±0,792*** $p_{1-3}>0,05$; $p_{2-3}>0,05$	29,3± 0,723
	After treatment	23,9± 0,732***	24,8±0,837*** $p_{1-2}>0,05$	26,7±0,650* $p_{1-3}<0,01$; $p_{2-3}>0,05$	
P (before/after treatment)		P<0,01	P<0,05	P<0,001	

Notes: 1. * – The degree of probability of the indices deference relative to control group of patients:
* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.
2. p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-4} – probability of the indices deference in patients of different groups.
3. P – probability of the indices deference in the groups of patients before and after the treatment.

cytosis at the end of treatment also showed a significant increase in patients of the core group compared with those of patients in comparison groups. Thus, the rate of PA at the end of end of treatment in patients of the main group was significantly higher both relative to indices of the patients in the 1st comparison group (by 20,0%, p <0,001), and to the second comparative group (12,4%, p <0.05) while stimulated NBT test, relative to the 1st comparative group (by 11,7%, p <0,01). The obtained better results on the evolution of the phagocytosis indices in patients of the main group could be related both to direct stimulating effect of immunotropic drug and laser therapy, including PLIB on phagocytic blood cells, and by a decrease of microbial intestinal load on macrophages and granulocytes as a result of normalizing probiotic action on concomitant dysbiotic disturbances of the large intestine in such patients.

Conclusion

Using combined therapy with the inclusion of imunomotropic drug "Immunomax", probiotic "Enterogermina" and combined laser therapy for patients with deep and chronic forms of pyoderma, occurring against the background of a sluggish process of phagocytosis and concomittant intestinal dysbiosis leads to normalization of the leading indices of phagocytosis (PI, PA, NBT tests both spontaneous and stimulated), and enhances their phagocytic activity both during capture and formation of bactericidal activity and in the final stages of phagocytosis, justifying the feasibility of a combined use of immunotropic drugs and probiotics as well as

laser therapy in the treatment of chronic and deep pyoderma.

Prospects for further research

In the future we are going to determine and analyse the dynamics of other homeostasis indices in a combined treatment of patients, suffering from pyoderma by using immunotropic drugs, probiotics and laser therapy together.

References.1.Айзятулов Ю.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии / Ю.Ф. Айзятулов. - Донецк : Каштан, 2010. -559 с.2.Волкославская В.Н. Состояние заболеваемости патологией кожи и инфекциями, передавающимися половым путем, населения Украины за последнее десятилетие / В.Н. Волкославская, А.Л. Гутнев // Клін. імунол., алергол., інфектол. - 2012. - № 1. - С. 19-22. 3.Галникіна С.О. Піодермії / С.О. Галникіна // Інфекційні хвороби. - 2009. - № 2. - С. 85-93. 4.Дашко М.О. Показники системного імунітету та фагоцитозу у хворих на піодермії з різним ступенем змін біоценозу товстої кишки / М.О. Дашко, О.І. Денисенко // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2014. - № 4 (55). - С. 20-27. 5.Дашко М.О. Показники фагоцитозу у хворих із різним клінічним перебігом піодермій / М. О. Дашко, О. І. Денисенко // Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва. - 2014. - № 1-2 (32). - С. 86-89. 6.Ковалев М.И. О механизме действия низкоинтенсивного лазерного излучения / М.И. Ковалев // Лазер. мед. - 2005. - Т. 8, № 3. - С. 4-9. 7.Оцінка ефективності лікування препаратом "Цитеал" при інфекційних дерматозах та вугровій хворобі / Л.Д. Калюжна, М.В. Пацеля, А.М. Бойчук [та ін.] // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2013. - №2(49). - С. 154-157. 8.Посібник з лабораторної імунології / Л.Є. Лаповець, Б.Д. Луцик, Г.Б. Лебедь, В.М. Акімова. - Львів, 2008. - 268 с. 9.Сорокина Е.В. Особенности иммунного статуса у больных пиодермией / Е.В. Сорокина, Е.А. Курбатова, С.А. Масюкова // Вестн. дерматол. венерол. - 2005. - № 5. - С. 4-10. 10.Bergler-Crop B. Pyoderma gangrenosum in a patient with common variable primaty immunodeciency / B. Bergler-Crop, L. Brzezinska-Weislo // Postep. Derm. Alergol. - 2013. - Vol. 30, № 3. - P. 188-191. 11.Chriba M. Beclometasone inhaler used to treat pyoderma gangrenosum / M. Chriba, A.M. Skellett, N.J. Levell // Clin. Experim. Dermatol. - 2010. - Vol. 35, № 3. - P. 337-338. 12.Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring / Avci P., Gupta A., Sadasivam M., Vecchio D. [et al.] // Semin. Cutan. Med. Surg. - 2013. - Vol. 32, № 1. - P. 41-52.

ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФАГОЦИТОЗУ У ХВОРИХ НА ПІОДЕРМІЇ У ПРОЦЕСІ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

М.О. Дашко

Резюме. Проведено аналіз динаміки показників фагоцитозу у хворих на піодермії при застосуванні різних методів лікування. Встановлено, що застосування у комплексному лікуванні піодермій імунотропного препарату "Імуномакс", пробіотика "Ентерожерміна" та комбінованої низькоінтенсивної лазерної терапії (черезшкірне лазерне опромінення крові, зовнішня лазерна терапія) сприяє нормалізації досліджуваних показників фагоцитозу.

Ключові слова: піодермії, фагоцитоз, пробіотик, імунотропна та лазерна терапія.

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАГОЦИТОЗА У БОЛЬНЫХ ПИОДЕРМИЯМИ В ПРОЦЕССЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

М.О. Дашко

Резюме. Проведен анализ динамики показателей фагоцитоза у больных пиодермиями при применении различных методов лечения. Установлено, что применение в комплексном лечении пиодермий иммунотропного препарата "Иммуномакс", пробиотика "Энтерожермина" и комбинированной низкоинтенсивной лазерной терапии (чрескожное лазерное облучение крови, наружная лазерная терапия) способствует нормализации исследуемых показателей фагоцитоза.

Ключевые слова: пиодермии, фагоцитоз, пробиотик, иммунотропная и лазерная терапия.

Буковинский государственный медицинский университет (Черновцы)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.47-50.

Надійшла до редакції 22.02.2015
Рецензент – проф. О.І. Денисенко
© M.O. Dashko, 2015

УДК: 616-089.843:611.013.68.018]:612.017.1:617.58-005.4

Д.Б. Домбровський,

В.В. Савін,

В.В. Максим'юк

Буковинський державний медичний університет, Обласна клінічна лікарня м. Чернівці

МОРФОЛОГІЧНА ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ПУПОВИННОЇ КРОВІ ЗА УМОВ ІШЕМІЇ КІНЦІВОК В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Ключові слова: *пуповинна кров, трансплантація, хронічна ішемія нижніх кінцівок.*

Резюме. *За умов експериментальної ішемії кінцівок проведено дослідження трансплантації клітин пуповинної крові. Доведено морфологічними та імуногістохімічними дослідженнями що трансплантація клітин пуповинної крові в умовах ішемічного ураження кінцівок призводить до активації компенсаторних реакцій , сприяє появі зрілих ендотеліоцитів кровоносних судин що є показником стимуляції ангіогенезу.*

Вступ

Актуальність проблеми лікування облітеруючих захворювань периферичних артерій у сучасній клінічній медицині обумовлено збільшенням їх поширеності. Облітеруючі захворювання нижніх кінцівок посідають одне з перших місць за клінічним значенням та частотою [1].

Одним із проявів цього захворювання є хронічна ішемія нижніх кінцівок, яка у всьому світі вважається надзвичайно важливою медикосоціальною проблемою із-за великого відсотка ампутацій та інвалідизації пацієнта. Серед усіх серцево-судинних захворювань хронічна ішемія нижніх кінцівок за частотою захворюваності посідає друге місце і поступається лише ішемічній хворобі серця.

Сучасні підходи до лікування хронічної ішемії нижніх кінцівок включають консервативні та хірургічні методи. Велика частка облітеруючих захворювань припадає на ураження дистальних відділів судин нижніх кінцівок. У 50-75 % пацієнтів виконання реконструктивних операцій є неможливим через неоперабельне ураження дистального русла, тому проблема лікування дистального ураження судин нижніх кінцівок є досить актуальною.[11]

В останні 30 років ціллю багатьох досліджень стало вивчення методів нормалізації кровопостачання нижніх кінцівок шляхом стимуляції ангіогенезу за допомогою непрямих методів реваскуляризації нижніх кінцівок таких як поперекова симпатектомія, фасціотомія, остеотрепанація, пересадка шкірних клаптів на ніжці, аутотрансплантація аспірата кісткового мозку, трансплантація мультипотентних клітин жирової тканини.[6]

Вивчаються можливості використання клітинних технологій для пошуку нових методів стимуляції ангіогенезу за допомогою стовбурових клітин пуповинної крові, периферичної крові, кісткового мозку та жирової тканини, амніотичної рідини, тканини пупкового канатика, шкіри, верхівки зубів, слизової носоглотки. [12]

Найбільш дослідженими джерелами стовбурових клітин дорослого організму є кістковий мозок, периферична кров, пуповинна кров, жирова клітковина.[5]

Сьогодні враховуючи величезну біологічну цінність пуповинної крові, її розглядають як альтернативне джерело стовбурових клітин порівняно з кістковим мозком та периферичною кров'ю. Пуповинна кров є більш доступною за кістковий мозок та клітини периферичної крові, має велику кількість активних стовбурових клітин які володіють високою репопуляційною властивістю. [9]

Як свідчать результати численних клінічних досліджень за останні 20 років пуповинна кров стала вагомим альтернативним джерелом стовбурових клітин, придатних для відновлення пригніченого кровотворення та ангіогенезу.

Значна кількість гемопоетичних та мезенхімальних стовбурових клітин, більш високий ступінь HLA (людський лейкоцитарний антиген) толерантності щодо клітин кісткового мозку, дозволили пуповинній крові стати цінним джерелом стовбурових клітин для трансплантації при онкогематології. [10]

У світі щорічно проводять понад 3000 трансплантацій пуповинної крові при різних захворюваннях (лейкоз, онкозахворювання, захворювання нервової системи, підшлункової залози та ін.) їхня кількість зростає з кожним роком.[8].

Мета дослідження

Вивчити вплив стовбурових клітини пупо-

© Д.Б. Домбровський, В.В. Савін, В.В. Максим'юк, 2015

винної крові на процеси ангіогенезу в умовах змодельованої ішемії кінцівок дослідних тварин.

Матеріал і методи

Проведено експериментальні дослідження з використанням 30 щурів, середня маса яких 240 г, вік 6±1,2 міс, що знаходились при кімнатній температурі, на звичайному лабораторному раціоні. Тварини поділені на 2 групи: I група - тварини, яким змодельовано ішемію, II група - тварини, яким на фоні змодельованої ішемії кінцівки введено клітини кордової крові. При проведені досліджень зберігались всі умови асептики та антисептики. Моделювання ішемії тканини кінцівки у щура проводилось за методом Т.А.Князевої [2]. Кріоконсервовану клітинну суспензію отримували з банку пуповинної крові ТОВ "Інститут клітинної терапії". Зберігали заморожені зразки у рідкому азоті при температурі -196 °С у кріосховищі "38Kw/Kryos Controler".

Використовували клітинну суспензію з такими параметрами: вміст ядровмісних клітин - від 0,11x10 ^{9} до 3,7x10^{9}, кількість мононуклеарів - 15-60 %, КУО-ГМ - (50±10)x10 3/мл, вміст гемопоетичних клітин, що несуть на своїй поверхні маркери CD34+ CD45+ і CD117+ CD45+ [8], дорівнював відповідно (0,85±0,20) та (1,52± 0,39) %. Життєздатність клітин - (80±10) %. Стовбурові клітини кордової крові водили в ішемізовані кінцівки на 3 добу після моделювання ішемії підфасціально тонкою смужкою на медіальній поверхні стегна. Загальна кількість введеної кордової крові становила (50±5) мл. Статистичну обробку отриманих даних проведено за Стьюдентом з визначенням t-критерію за програмою "BioStat".

На 3-5, 10-14, та 21-25 доби після моделювання ішемії на кінцівці взято м'язову тканину медіальної та латеральної поверхонь стегна на стороні проведення експерименту. Гістологічне дослідження проводилося за методом Н.З.Слінченко, імуногістохімічне дослідження отриманої м'язової тканини - за допомогою визначення експресії віментіну та фактору Віллєбранда.

Обговорення результатів дослідження

В I групі за допомогою гістологічних досліджень у м'язовій тканині на 3-5доби відмічається набряк інтерстицію м'язу та некроз міоцитів, спостерігається прогресуюча десквамація та некроз ендотеліоцитів з облітерацією просвіту судин. Зустрічається розволокнення і набряк судинної стінки. На тлі набряку міжм'язових ділянок мають місце вогнища крововиливів та поодинокі мультипотентні клітини (рис. 1).

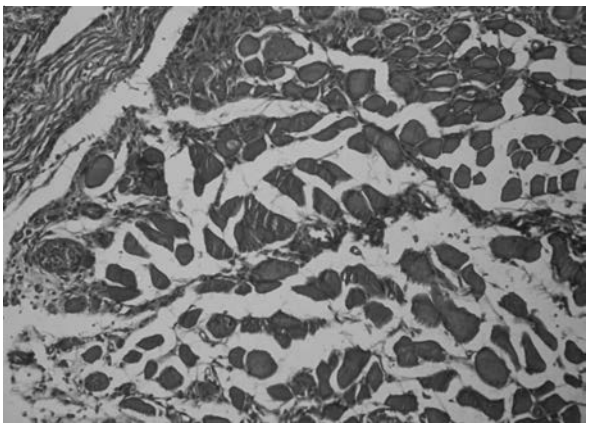

Рис. 1. Мікрофотографія. Третя доба змодельованої ішемії. Набряк інтерстицію м'яза та некроз міозитів. Забарвлення за методом Н.З.Слінченко. Об.10; Ок. 10.

Наростання набряку інтерстицію м'язу продовжувалося до 10-14 доби з подальшим його зменшенням до 21-25 доби (Рис. 2). Відмічалися поодинокі ендотеліальні клітини, на відміну від перших діб експерименту.

Частина м'язових волокон залишається в стані некрозу чи заміщується сполучною тканиною. Це підтверджується і при постановці імуногістохімічної методики на віментин. На 3-5 доби експерименту окремі клітини мають віментин - позитивне забарвлення, що вказує на їх мезенхімальне походження; їх форма та розміри відповідають фібробластам та фіброцитам.

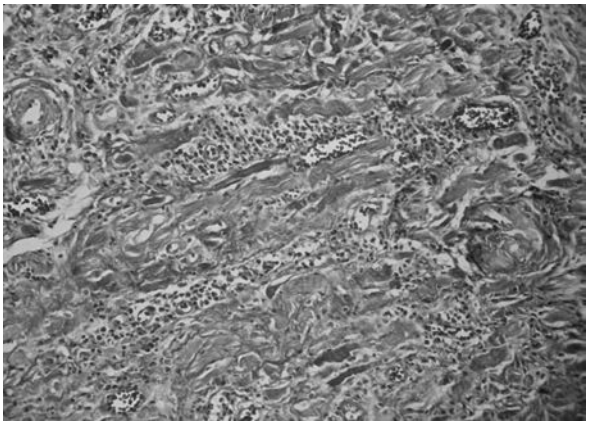

Рис. 2. Мікрофотографія. Двадцять п ята доба змодельованої ішемії. Склероз (фіброз) м язевої тканини. Забарвлення за методом Н.З.Слінченко. Об.10; Ок. 10.

Експресія віментину була найбільшою до 14 доби від моменту моделювання ішемії, в міжм'язових волокнах, що оточують судинні пучки, а також в мембранах стінки судин венозного й артеріального типів (рис. 3), що свідчить про наявність проміжних мезенхімальних філаментів.

З 3 по 21 доби експерименту позитивного забарвлення на фактор Віллєбранда у тварин I групи не виявлено, що вказує на відсутність неоангіогенезу. Лише на 25 добу визначається пози-

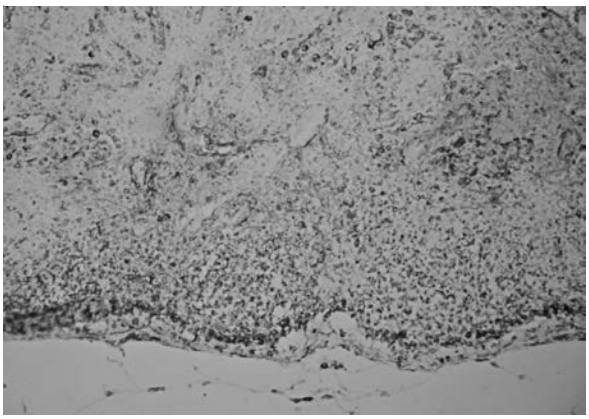

Рис. 3. Мікрофотографія. Десята доба змодельованої ішемії. Експресія віментину в перимізії довкола судин. Полімерний метод визначення експресії віментину (моноклональне антитіло проти віментину, V9) з пероксидазною міткою та дофарбовуванням діамінобензодином. Ок. 10, Об. 10.

тивне забарвлення, що свідчить про початкові процеси неоангіогенезу.

Отже, у тварин І групи внаслідок моделювання ішемії спостерігались виражені зміни до 14 доби, які характеризуються розладом кровообігу в судинах, набряком інтерстицію м'язової тканини, що зменшуються лише на 25 добу, проте з'являється виражений склероз м'язової тканини.

У тварин ІІ групи на 3 добу після трансплантації в міопласті мали місце мозаїчні зміни - явища дистрофії, деструкццї міопласту та набряку інтерстицію, схожі на зміни в першій групі. На 10-14 добу експерименту ендотеліальні клітини густо заселяють інтерстицій, відмічається збільшення числа фібробластів на відміну від першої групи.

На 10-25 доби виявлені вогнища ангіогенезу і регенерації, відмічено грануляційну тканину,із невеликою кількістю клітин (переважно фібробластів) та кровоносних судин, в яких здійснюється кровотік (рис. 4).

При проведенні імуногістохімічної методики на віментин виявлено зрілі віментин-позитивні ендотеліоцити кровоносних судин. Починаючи з 5 і особливо з 10-14 доби після введення пуповинної крові, ознаки характерні для гіпоксії поступово зникали. Інтерстицій густо заселений віментин-позитивними мультипотентними клітинами. Спостерігали наявність макрофагів та формування первинних судинних структур.

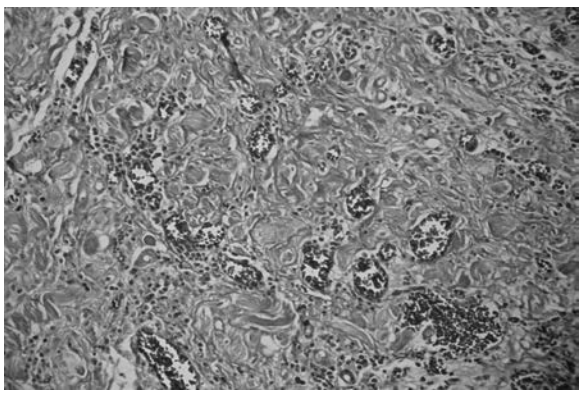

Рис 4. Мікрофотографія. Двадцять п ята доба після трансплантації стовбурових клітин кордової крові. Кровоносні судини, в яких здійснюється кровотік. Забарвлення за методом Н.З.Слінченко. Об.10; Ок. 10.

На 21 добу наявні вогнища ангіогенезу і регенерації з множинними дрібними судинами, розташованими в сполучнотканинних і фіброзних вогнищах. Виявлено зрілі віментин-позитивні ендотеліоцити кровоносних судин, як показник стимульованого ангіогенезу (Рис. 5).

При дослідженні м'язів ішемізованої кінцівки

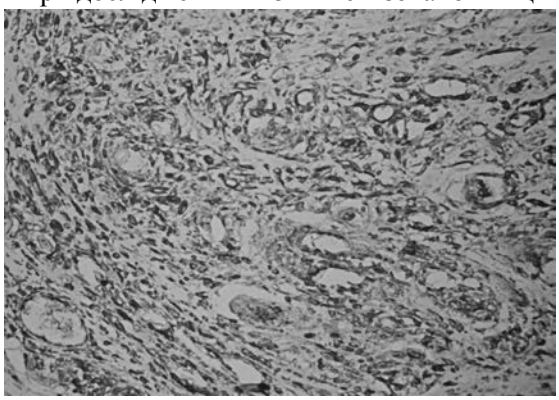

Рис. 5. Мікрофотографія. Двадцять перша доба після трансплантації стовбурових клітин кордової крові. Вогнища ангіогенезу з множинними судинами. Полімерний метод визначення експресії віментину (моноклональне антитіло проти віментину V9) з пероксидазною міткою та дофарбовуванням діамінобензодином. Ок. 10, Об. 10.

тварин ІІ групи відмічаються дрібні дисеміновані групи клітин з чітким позитивним забарвленням на фактор Віллєбранда (рис. 6), що дозволяє констатувати виражений неоангіогенез у цих щурів вже на 10-14 добу і подальший термін.

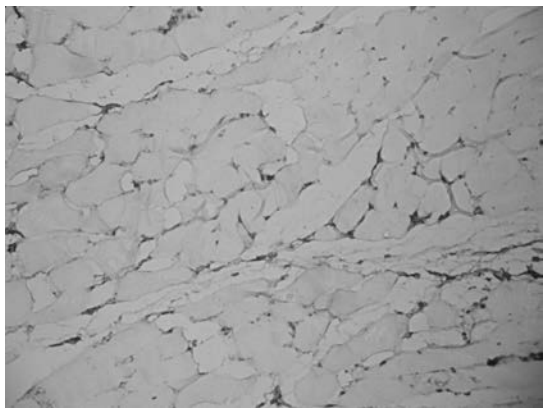

Рис. 6. Мікрофотографія. Десята доба після трансплантації стовбурових клітин кордової крові. Експресія фактору Віллєбранда в перимізій із новоутвореними ендотеліоцитами. Полімерний метод визначення експресії фактору фон Віллєбранда (поліклональне антитіло проти фактору фон Віллєбранда) з пероксидазною міткою та дофарбовуванням діамінобензодином. Ок. 10, Об. 10.

Отже, у тварин II групи при введенні кордової крові на тлі ішемії кінцівок виявлено постійну структурну стимуляцію регенераторних процесів і ангіогенезу. На 10-14 добу експерименту з наявний кровотік в "молодих" судинах, що підтверджувалося дослідженням експресії фактору Віллєбранда. Разом з цим відмічені позитивні дані про зменшення і відсутність фіброзування, які характерні для розвитку ішемії, що підтверджується дослідженнями мезенхімального фактору віментину.

Висновок

Можна стверджувати, що трансплантація стовбурових клітин пуповинної крові призводить до активації компенсаторно-відновної реакції в ішемізованій м'язовій тканині та стимуляції процесів ангіогенезу de novo, що підтверджується за допомогою гістологічних та імуногістохімічних методів дослідження.

Перспективи подальших досліджень

Проведений експеримент вказує на суттєву активацію процесів неоангиогенезу на тлі ішемії, що доцільно розглядати як доклінічний етап даного дослідження з подальшим продовженням вивчення цих процесів в клінічній практиці у хворих з хронічною ішемією нижніх кінцівок.

Література.1.Боднар П.Я. Пряма та непряма реваскуляризація при стегно-підколінно-гомілковій оклюзії в умовах хронічної критичної ішемії: автореф. Дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.03 "Хірургія" / П.Я. Боднар. - Тернопіль, 2011. - 54 с. 2.Князева Т.А. Первичный механизм повреждения клеток в ишемизированной ткани // Князева Т.А. // Вестн. Акад. Мед. наук СССР. - 1974. - №12. - С.3-8. 3.Літвінова Н.Ю. Перспективи використання пуповинної крові для лікування ішемії нижніх кінцівок / Н.Ю. Літвінова, Р.В. Салютін, Л.А. Панченко // Кардіологія і кардіохірургія. - 2013. - № 1 (41). - С. 85-93. 4.Ткаченко А.Н. Прогностические критерии летальных исходов при проведении ампутаций нижней конечности у больных пожилого и старческого возраста / А.Н. Ткаченко и др. // Medical Sciences. - 2011. - №9. - С. 304 - 308. 5.Hipp J . Sources of Stem Cells for Regenerative Medicine / Jennifer Hipp , Anthony Atala // Stem Cell Reviews - 2008, Vol. 4, № 1, P 3-11/ 6.Sottiurai V. Extensive revascularization or primary amputation: which patients with critical limb ischemia should not be revascularized? / V. Sottiurai, J. White // Vasc. Surg. - 2007. - Vol.20, №1. - P. 68-72. 7.Suzanne E. Concise Review: Mesoangioblast and Mesenchymal Stem Cell Therapy for Muscular Dystrophy: Progress, Challenges, and Future Directions / E. Suzanne // Stem Cells Trans Med. - 2015. - Vol. 4. - P.91-98. 8.Насадюк Х.М . та співавт. 2010; Chov S. et al., 2010; Delahey C. et al., 2010; Gratwohl A. et al., 2010; Petersdozf E.W., 2010 ; Perez L.E., 2011. 9.Reiman V., Creutzig V. (2009) Stem cells derived from cord blood in regenerative medicine. Dtseh. Arztebl. Int., 106 (50) : 831-836. 10.Brown S.A., Boussions V.A., 2008; Smith A.R., Wagner S.E., 2009; Білько Д.І. та співавтори., 2010. 11. Руднев Н.Є., 2003; Демидова О.А., 2006; Баженков М.С., 2008. Особенности консервативной терапии и ее роль в комплексном лечении хронической ишемии нижних конечностей у геронтологических больных. Дис. … д-ра мед. наук, Москва, 246 с. 12. Поляченко Ю.В., Салютін Р.В., Мартиненко С.І., Паляниця С.С. (2011б) Гістологічна та імуногістохімічна характеристика стимульованого ангіогенезу внаслідок трансплантації прогеніторних клітин фетальної печінки. Буковин. мед. вісн., 1(15): 69-72.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПРИ ИШЕМИИ КОНЕЧНОСТЕЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Д.Б. Домбровский, В.В. Савин, В.В. Максимюк

Резюме. В условиях экспериментальной ишемии конечностей проведено исследование трансплантации клеток пуповинной крови.

Доказано морфологическими и имуногистохимическими исследованиями что трансплантация клеток пуповинной крови в условиях ишемического поражения конечностей приводит к активации компенсаторных реакций, способствует появлению зрелых эндотелиоцитов кровеносных сосудов что является показателем стимуляции ангиогенеза.

Ключевые слова: пуповинная кровь, трансплантация, хроническая ишемия нижних конечностей.

THE MORPHOLOGICALAND IMMUNOHISTOCHEMICAL CHARACTERISTIC OF TRANSPLANTATION OF STEM CELLS OF CORD BLOOD AT AN ISCHEMIA OF EXTREMITIES IN EXPERIMENT

D.B.Dombrovsky, V.V.Savin, V.V. Maksimyk

Abstract. We conducted the research of the transplantation cord blood cells in experimental limb ischemia.

Shown morphological and immunohistochemical studies that transplantation of cord blood cells in conditions of limb ischemia damage leads to activation of compensatory reactions, contributes to the appearance of mature endothelial cells of blood vessels which is a measure of angiogenesis stimulation.

Key words: cord blood, transplantation, chronic ischemia of the lower extremities.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.51-54.

Надійшла до редакції 01.02.2015
Рецензент – проф. І.С. Давиденко
© Д.Б. Домбровський, В.В. Савін, В.В. Максим'юк, 2015

УДК 616.441-008.64-06:616.34-008.1(477.85)

А.А. Ілюшина,

Г.Д. Данелюк

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

МІКРОБІОЦЕНОЗ КИШЕЧНИКУ У ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ, ЖИТЕЛІВ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

Ключові слова: *мікроекологія товстої кишки, дисбактеріоз, гіпотиреоз.*

Резюме. *Вивчено видовий склад та популяційний рівень мікрофлори порожнини товстої кишки у 25 хворих на гіпотиреоз. Встановлено дисбактеріоз та дисбіоз: I ступеня - у 1 хворого, II ступеня - у 1 хворого, III ступеня - у 4 хворих, IV ступеня - у 19 хворих. Дисбаланс розвинувся за рахунок елімінації і дефіциту автохтонних анаеробних облігатних бактерій (біфідобактерій, лактобактерій), контамінації порожнини товстої кишки ентеротоксигенними, ентеропатогенними та гемолітичними ешерихіями, умовно патогенними ентеробактеріями та збільшення кількості життєздатних бактероїдів, пептокока, пептострептококів, клостридій, стафілококів та дріжджоподібних грибів роду Candida.*

Вступ

Чернівецька область відноситься до йоддефіцитних регіонів. Буковинська зобна хвороба відома з давніх пір, але вивчення її розпочалось з відкриттям у Чернівцях вищого медичного закладу у 1944 році. За цей період вивчені основні етіологічні та патогенетичні ланки формування ендемічного зоба, розроблено його консервативне та оперативне лікування [3, 4]. Нормальна анаеробна та аеробна мікрофлора кишечнику відіграє важливу роль у формуванні колонізаційної резистентності. Вона чітко реагує на зміни, що проходять в організмі людини при інфекційних та ряді неінфекційних, а саме при бронхіальній астмі, захворюваннях [1, 5]. Разом з тим, ряд питань залишилися поза увагою дослідників. Існують тільки поодинокі роботи, які відображають вплив йодного дефіциту на фенотип мікрофлори кишечнику [6, 8]. Проте, автори жодної з них не вивчали вплив функціональних розладів щитоподібної залози на мікроекологію порожнини товстої кишки.

Мета роботи

Вивчити видовий склад та популяційний рівень мікрофлори порожнини товстої кишки в жителів Чернівецької області, хворих на гіпотиреоз.

Матеріал і методи

Обстежено 25 хворих на гіпотиреоз у стадії субкомпенсації та 51 практично здорова особа, що склала контрольну групу. Матеріалом дослідження були випорожнення, які відбирали у стерильні пеніцилінові флакони (стерилізацію проводили автоклавуванням) із середньої порції не менше 2-3 гр. і негайно (через 1-2 год.) піддавали бактеріологічному дослідженню. У стерильних умовах, на стерильному восковому папері, робили наважку 10 мг випорожнень і поміщали їх у чисту стерильну пробірку, куди вносили 0,9 мг стерильного ізотонічного розчину хлориду натрію і отримували розведення 1:10. Із цієї суміші випорожнень готували десятикратні (1:10-2 до 1:10-10) розведення випорожнень. Із відповідних розведень відбирали 0,1 мл і засівали газоном на сектори твердого оптимального для кожного виду мікроба середовища, де за відповідний період термостатування одержували типові колонії відповідних родів або видів мікроорганізмів. На основі одержаної кількості колоній та розведень визначали популяційний рівень кожного виду мікроорганізму, що знаходиться у випорожненнях. Для виявлення ентеробактерій дослідний матеріал засівали на середовища Ендо та Плоскірєва; стафілококів та ентерококів - на кров'яний м'ясопептонний агар (МПА), бактероїдів, пептокока, пептострептококів - на кров'яний агар для бактероїдів (КАБ), клостридії - на середовище Вільсон-Блера, лактобактерії - на середовище МРС-4, біфідобактерії - на середовище Бактофак (Росія), дріжджоподібні гриби роду Candida - на тверде середовищі Сабуро. Ідентифікацію виділених культур проводили за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями. Виділення та ідентифікацію автохтонних облігатних анаеробних аспорогенних та спорогенних бактерій здійснювали в стаціонарному анаеростаті - "CO2-incubator T-125" (шведська фірма ASSAB Medicin AB) за відомими методами [8]. Аеробні автохтонні облігатні та факультативні мікроорганізми вирощували на селективних середовищах у термостаті за

© А.А. Ілюшина, Г.Д. Данелюк, 2015

оптимальними температурними режимами. В окремих випадках для ідентифікації анаеробних бактерій використовували системи API-20A, аеробних - API-20 Staph., API-20E, Ентеротест 1,2 [9]. Екологічний стан мікробіоценозу порожнини товстої кишки оцінювали за індексом сталості (С%), показниками частоти виявлення (Рі), значущості (С), коефіцієнта кількісного домінування (ККД) [9,11]. Ступінь кишкового дисбактеріозу оцінювали за [3]. Статистичну обробку результатів досліджень показників мікробіоценозу здійснювали загальноприйнятими методами варіаційної статистики із застосуванням критерію достовірності Стьюдента за спеціальними програмами.

Обговорення результатів дослідження

Першим етапом було вивчення видового складу автохтонних облігатних та факультативних анаеробних й аеробних мікроорганізмів порожнини товстої кишки хворих на гіпотиреоз, а також встановлення їх індексу постійності та частоти зустрічальності у порожнині товстої кишки. Результати вивчення видового складу мікрофлори порожнини товстої кишки та її мікроекологічні показники наведені у таблиці 1. Як видно із табл. 1, у хворих на гіпотиреоз настає елімінація із порожнини товстої кишки найбільш фізіологічно корисних анаеробних біфідобактерій, у частини хворих елімінують ентерококи. На цьому фоні настає контамінація порожнини товстої кишки патогенними ешерихіями (у 20,0 %) та умовно патогенними ентеробактеріями родів Citrobacter, Enterobacter, Hafnia, а також умовно патогенними анаеробними аспорогенними превотелами, пептококом, пептострептококами та аеробними стафілококами й дріжджоподібними грибами роду Candida. У результаті таких змін видового складу мікрофлори порожнини товстої кишки змінилась роль більшості мікроорганізмів у мікробіоценозі. У контрольній групі (нормомікробіоценоз) за індексом постійності та частотою зустрічання бактероїди, біфідобактерії, лактобактерії, пептокок, ешерихії та протеї відносяться до константних мікроорганізмів у порожнині товстої кишки, а клостридії, стафілококи та ентерококи - до таких, що часто зустрічаються.

У хворих на гіпотиреоз до константних мікроорганізмів також відносяться бактероїди, лактобактерії, пептокок, ешерихії, протеї, а також стафілококи, які зустрічались часто у контрольній групі. До мікроорганізмів, що часто зустрічаються у хворих на субкомпенсований гіпотиреоз, відносяться біфідобактерії, превотели, пептострептококи, патогенні (гемолітичні) ешерихії та дріжджоподібні гриби роду Candida. Таким чином, у хворих на гіпотиреоз порушується видовий склад мікрофлори порожнини товстої кишки за рахунок елімінації біфідобактерій, клостридій та ентерококів, а також контамінації у частини хворих порожнини товстої кишки патогенними ешерихіями та умовно патогенними превотелами, пептококом, пептострептококами й умовно патогенними ентеробактеріями (цитробактером, ентеробактером, гафніями), стафілококами та дріжджоподібними грибами роду Candida. Більш інформативними показниками зміни у мікробіоценозі будь-якого біотопу є популяційний рівень кожного асоціанта мікробіоценозу. Результати вивчення видового складу та популяційного рівня мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на гіпотиреоз наведені у таблиці 2. За популяційним рівнем, індексом значущості (С) та коефіцієнтом кількісного домінування (ККД) основу мікробіоценозу порожнини товстої кишки у практично здорових осіб складають біфідобактерії, бактероїди, лактобактерії та автохтонні облігатні ешерихії. Певну роль має пептокок. Незначну, другорядну роль у мікробіоценозі відіграють пептострептококи, клостридії, протеї, ентерококи, стафілококи. У хворих на гіпотиреоз провідну роль у мікробіоценозі відіграють бактероїди, пептокок, ешерихії та інші мікроорганізми. При цьому у даної групи хворих значно знижена роль біфідобактерій і лактобактерій, але зростає роль умовно патогенних стафілококів, дріжджоподібних грибів роду Candida, ентеробактерій (цитробактера, ентеробактера, гафній) та патогенних ешерихій, умовно патогенних превотел, пептокока, пептострептококів та звичайних ешерихій.

Отже, у хворих на гіпотиреоз знижуються популяційний рівень, індекс значущості та коефіцієнт кількісного домінування у біфідобактерій, лактобактерій, ентерококів - у основних представників автохтонної облігатної мікрофлори кишечнику, яка формує колонізаційну резистентність слизової оболонки кишечнику. На цьому фоні зростають популяційний рівень та мікроекологічні показники в умовно патогенних бактероїдів, пептокока, пептострептококів, ешерихій, стафілококів та дріжджоподібних грибів роду Candida. Такі зміни сприяють контамінації порожнини товстої кишки патогенними ешерихіями, умовно патогенними превотелами, ентеробактеріями (цитробактером, ентеробактером, гафніями), стафілококами та дріжджоподібними грибами роду Candida, які у порожнині товстої кишки досягають високого популяційного рівня.

Аналіз змін видового складу та популяційного

Таблиця 1

Видовий склад мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на гіпотиреоз

Мікроорганізми	Екологічні показники	Основна група (n=25)	Контрольна група (n=51)
Анаеробні бактерії			
Біфідобактерії	n C% Pi	6 24, 00 0, 04	48 94, 12 0, 16
Лактобактерії	n C% Pi	18 72, 00 0, 13	49 96, 08 0, 16
Бактероїди	n C% Pi	25 100, 00 0, 15	51 100, 00 0, 17
Превотели	n C% Pi	4 16, 00 0, 03	0 0 0
Пептокок	n C% Pi	18 72, 00 0, 13	36 70, 59 0, 12
Пептострептококи	n C% Pi	4 16, 00 0, 03	2 3, 92 0, 01
Клостридії	n C% Pi	2 8, 00 0, 01	16 31, 37 0, 05
Аеробні мікроорганізми			
E. coli	n C% Pi	25 100, 00 0, 15	51 100, 00 0, 17
E. coli (Hly+)	n C% Pi	5 20, 00 0, 04	0 0 0
Протеї	n C% Pi	12 48, 00 0, 09	26 50, 98 0, 08
Цитробактер	n C% Pi	3 12, 00 0, 02	0 0 0
Ентеробактер	n C% Pi	3 12, 00 0, 02	0 0 0
Гафнії	n C% Pi	2 8, 00 0, 01	0 0 0
Ентерококи	n C% Pi	1 4, 00 0, 01	9 17, 65 0, 03
Стафілококи	n C% Pi	12 48, 00 0, 09	17 33, 33 0, 06
Дріжджоподібні гриби роду Candida	n C% Pi	6 24, 00 0, 04	1 1, 96 0, 01

Таблиця 2

Популяційний рівень мікрофлори порожнини товстої кишки у хворих на гіпотиреоз

Мікроорганізми	Екологічні показники	Основна група (n=25)	Контрольна група (n=51)	P
Анаеробні бактерії				
Біфідобактерії	M ± m C ККД	4, 82 ± 0, 59 2, 40 18, 01	9, 38 ± 0, 09 21, 34 125, 54	< 0, 001
Лактобактерії	M ± m C ККД	7, 22 ± 0, 37 11, 87 82, 17	8, 76 ± 0, 06 18, 73 112, 45	< 0, 001
Бактероїди	M ± m C ККД	9, 48 ± 0, 01 18, 06 120, 43	8, 54 ± 0, 02 19, 21 113, 02	< 0, 001
Превотели	M ± m C ККД	9, 11± 0, 07 3, 45 23, 00	0 0 0	0 0 0
Пептокок	M ± m C ККД	9, 24 ± 0, 04 15, 08 104, 41	8, 10 ± 0, 06 12, 81 75, 38	< 0, 001
Пептострептококи	M ± m C ККД	8, 93 ± 0, 06 3, 39 22, 62	8, 04 ± 0, 02 1, 12 4, 39	< 0, 001
Клостридії	M ± m C ККД	8, 74 ± 0, 06 1, 11 11, 07	8, 02 ± 0, 08 5, 40 33, 89	< 0, 01
Аеробні мікроорганізми				
E. coli	M ± m C ККД	9, 48 ± 0, 02 17, 97 119, 80	8, 52 ± 0, 02 18, 88 111, 08	< 0, 001
E. coli (Hly+)	M ± m C ККД	8, 84 ± 0, 08 4, 47 27, 93	0 0 0	0 0 0
Протеї	M ± m C ККД	3, 56 ± 0, 10 4, 06 27, 09	3, 44 ± 0, 07 3, 78 24, 08	< 0, 05
Цитробактер	M ± m C ККД	8, 91 ± 0, 12 2, 24 16, 83	0 0 0	0 0 0
Ентеробактер	M ± m C ККД	8, 86 ± 0, 07 2, 23 16, 74	0 0 0	0 0 0
Гафнії	M ± m C ККД	8, 92 ± 0, 05 1, 13 11, 35	0 0 0	0 0 0
Ентерококи	M ± m C ККД	7, 00 1, 13 5, 67	10, 26 ± 0, 10 4, 40 25, 86	0 0 0
Стафілококки	M ± m C ККД	5, 87 ± 0, 05 6, 68 44, 56	3, 90 ± 0, 12 2, 98 16, 53	< 0, 001
Дріжджоподібні гриби роду Candida	M ± m C ККД	5, 63 ± 0, 09 2, 85 21, 37	4, 00 0, 55 1, 09	0 0 0

рівня мікрофлори порожнини товстої кишки надав можливість встановити, що в 17 хворих виявлений дисбактеріоз, а в 8 - дисбіоз. Дисбактеріозом I, II і III ступенів страждали по одному хворому, а дисбактеріоз IV ступеня верифікований у 11 (44%) хворих. Дисбіоз IV ступеня встановлений у 5 (20%) хворих та III ступеня - у одного хворого. Таким чином, дисбактеріоз та дисбіоз IV ступеня встановлений у 19 (76%) хворих, III ступеня - у 4 (16%) хворих, II ступеня - у 1 хворого, I ступеня - у 1 хворого.

Висновки

1.У Чернівецькій області гіпотиреоз супроводжується формуванням кишкового дисбактеріозу та дисбіозу IV ступеня у 76% хворих.

2.Кишковий дисбактеріоз та дисбіоз у хворих на гіпотиреоз формується за рахунок елімінації з порожнини товстої кишки біфідобактерій, ентерококів, клостридій та контамінації її патогенними ешерихіями та умовно патогенними ентеробактеріями (цитробактером, ентеробактером, гафніями), стафілококами, пептококом, пептострептококами та дріжджоподібними грибами роду Candida.

3.У хворих на гіпотиреоз знижуються популяційний рівень, індекс значущості та коефіцієнт кількісного домінування у біфідобактерій, лактобактерій та ентерококів, а також зростають ці показники у патогенних ешерихій та умовно патогенних ентеробактерій, стафілококів, пептококів, пептострептококів, превотел та дріжджоподібних грибів роду Candida.

Література. 1.Незгода І.І. Дисбактеріоз кишківника: проблемні питання. Сучасні методи діагностики / І.І.Незгода, О.М.Науменко // Клин.иммунология. Аллергология. Инфектология-2011.-№5-С.29-32. 2.Нейко Є.М. Сучасні теорії етіопатогенезу захворювань товстого кишечнику / Є.М. Нейко, В.О.Петрина // Галицький лікарський вісник. - 2007.- № 4. -С. 122-124 . 3.Боднаренко В.М., Боев Б.В., Лыкова Е.А., Воробьев А.А. Дисбактериозы желубочно-кишечного тракта // Российский журнал гастроєнтерологии, гепатологии, колопроктологии. - 1999.-№1.С.12-14. 4.Сидорчук І.Й.,Маковійчук, А.А.,Пашковська, Н.В., ЛяшукП.М.. Дисбіоз кишечнику при тиреопатіях // БДМУ - Чернівці, 2006 - С.113-136. 5.Топчий Н.В. Проблема дисбиоза в общей врачебной (семейной) практике / Н.В. Топчий // Фарматека. - 2007. - №8/9 (143). - С.59-66. 6.Фадеев В.В. Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение / В.В. Фадеев. М.: Издательский дом Видар-М, 2005. - 240 с. 7.Хромова С.С. Микрофлора кишечнику и механизмы иммунорегуляции / С.С. Хрормова, А.Н. Шкопоров, Б.А. Ефимов и др. // 2005. - Т. 3, № 1. - С.92-95. 8.Сидорчук І.Й. Закономірності формування кишкового дисбактеріозу у людей // Актуальні питання морфогенезу: Матеріали наукової конференції.-Чернівці, 2006.-С.291-291. 9.Митрохин С.Д., Минаев В.И., Минушкин О.Н. Бактериологическая діагностика и терапія дисбактериоза кишечнику на современном єтапе // Клинический вестник.-2007.-С.38-41. 10.Garber, JR; Cobin, RH; Gharib, H; Hennessey, JV; Klein, I; Mechanick, JI; Pessah-Pollack, R; Singer, PA et al. (December, 2012). 11.Longo, DL; Fauci, AS; Kasper, DL; Hauser, SL; Jameson, JL; Loscalzo, J (2011). "341: disorders of the thyroid gland". Harrison's principles of internal medicine.(18th ed.). New York: McGraw-Hill.

СОСТОЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ ПОЛОСТИ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ЖИТЕЛЕЙ ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ, БОЛЬНЫХ ГИПОТИРЕОЗОМ

А.А. Илюшина, А.Д. Данелюк

Резюме. Изучено видовой состав и популяционный уровень микрофлоры полости толстой кишки у 20 больных гипотиреозом. Выявлено дисбактериоз и дисбиоз: I степени - у 1 больного, II степени - у 1 больного, III степени - у 4 больных, IV степени - у 19 больных. Дисбаланс развился за счет элиминации и дефицита автохтонных анаэробных облигатных бактерий (бифидобактерий, лактобактерий), контаминации полости толстой кишки энтеротоксигенными, энтеропатогенными и гемолитическими эшерихиями, условно патогенными энтеробактериями и увеличения количества жизнеспособных бактероидов, пептококка, пептострептококков, клостридий, стафилококков и дрожжеподобных грибов рода Candida.

Ключевые слова: микроэкология толстой кишки, дисбактериоз, гипотиреоз.

THE STATE OF THE MICROFLORA OF THE LARGE INTESTINE CAVITY IN INHABITANTS OF THE CHERNIVTSY REGION, WHO ARE ILL WITH HYPOTHYROIDISM

A.A. Ilyushina, H.D. Danelyuk

Abstract. Species composition and population level of microflora of the cavity of the large intestine in 20 patients with hypothyroidism have been studied. The dysbacteriosis and dysbiosis of the first degree - in 1 patient, the second degree - in 1 patient, the third degree - in 4 patients and the fourth degree - in 19 patients have been established. Imbalanc edeveloped at the expense of eliminations and deficiency of autochthonous anaerobic, obligatory bacteria (bifidobacteria, lactobacteria), contaminations of the large intestine by enterotoxigenic, enteropathogenic and hemolytic escherichiae, conventionally pathogenic enterobacteria and an increase of the number of the bacteriodes, peptococcus, peptostreptococci, clostridia, staphylococci and yeast-like fungi of the Candida type.

Key words: microecology of the large intestine, dysbacteriosis, hypothyroidism.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.xx-xx.

Надійшла до редакції 01.02.2015
Рецензент – проф. С. Є. Дейнека
© А.А. Ілюшина, Г.Д. Данелюк, 2015

УДК 616.53-002.25-085:616.155.3-008.13

Y.P. Karvatska

Bukovyna State Medical University
(Chernivtsi)

THE DYNAMICS OF PHAGOCYTOCIS INDICES IN PATIENTS WITH ACNE VULGARIS WHILE USING DIFFERENT THERAPIES

Key words: *acne vulgaris, phagocytosis, treatment.*

Abstract*. The paper presents a dynamics of phagocytocis indices in patients with acne vulgaris while using different therapies. It has been established that the use of comprehensive treatment with administration of a probiotic "Lacium" and an immunocorrective drug "Licopid" for patients with moderate and severe acne vulgaris combined with intestinal dysbiosis and lower activity of blood phagocytes, contributes to normalization of blood indices, characterizing the initial and final stages of phagocytic process.*

Introduction

Optimizing the treatment of acne vulgaris is the important task of modern dermatology. Acne vulgaris is one of the most common skin diseases among youth and young working age [3, 11, 12]. Chronic Acne vulgaris, the development of a rash on exposed skin areas (face, shoulders, upper trunk), frequent formation of persistent skin scarring (post-acne) is the cause of psycho-emotional disorders in patients and deterioration in quality of their life [1, 13, 14].

In recent years, Acne vulgaris is characterized by more severe clinical course with frequent prolonged relapses, torpid to the means of standard therapy, justifying the relevance of scientific research to determine the pathogenic factors and optimize their treatment [2, 7, 15].

It has been established that the pathogenesis Acne vulgaris is complex and multifactorial, dermatitis occurs in individuals against the backdrop of genetic predisposition with disorders of the endocrine regulation of systemic immunity, metabolic disorders, the presence of chronic foci of infection, etc. [1-3, 6]. Previous studies in patients with Acne vulgaris discovered changes of phagocytosis and disturbances in intestinal ecosystems that are dependent on the severity of clinical manifestations of dermatosis their probable changes were found in patients with moderate and severe acne [4, 5, 11], which proves the feasibility of differentiated administration of probiotics and immunocorrective drugs in comprehensive therapy for Acne vulgaris.

Objectives

To identify and analyze the dynamics of phagocytosis indices in patients with acne vulgaris under different treatments - standard and integrated with the use of probiotics and immunocorrective drugs.

Materials and methods

67 patients with acne vulgaris, including 29 male patients and 38 women aged from 18 to 29 years old were involved in the study The criteria for inclusion into the study were the following: clinical manifestations of moderate and severe acne; patient's age - 18 years or more; absence of chronic physical illnesses or their exacerbation at the time of the examination. According to clinical criteria of acne vulgaris [3], the majority (49 - 73,1%) of the patients were diagnosed with moderate acne, while 17 (25,4%) of them had severe form of acne with dermatosis duration from 1,5 to 12 years. The control group included 35 healthy individuals (donors) of the same age.

In order to assess the state of phagocytosis in patients with acne vulgaris, we determined phagocytic activity (PA) and phagocytic index (PI) of polymorphonuclear leukocytes, nitro blue tetrazolium recovery test (NBT test spontaneous) and NBT-test pyrogenal stimulated by known methods [10]. Statistical analysis of the results of research was carried out by the methods of statistical analysis [8] using software (Excel, Statistica 6.0), the difference of averages was considered probable at $p<0,05$.

Results and discussion

By determininng the phagocytosis indices in 67 patients with moderate and severe acne vulgaris at the beginning of the treatment, we revealed a significant reduction in PI (10,5%, $p=0,008$) compared with those in control group in patients with acne 5,11±0,113, in patients of control group - 5,71±0,220), which reflects the initial stages of phagocytic process, and we olso noticed a drop of spontaneous NBT-test (by 43,15%, $p<0,001$; in patients with acne - 11,2±0,654, and in the control group - 19,7±0,775), which is characteristic for the final stages of the phagocytic process. However, the majority (61 -

© *Y.P. Karvatska, 2015*

91,1%) of examined patients had manifestations of associated intestinal dysbiosis of the I-IV degrees.

In the process of treatment, patients with acne were divided into 3 groups randomly, comparable in age, sex and distribution of patients according the severity of dermatosis: the patient of the first group (22 persons) received basic acne treatment [9], patients of group II (22 people) were additionally administered a probiotic "Lacium", patients of group III (23 people) were administered a probiotic "Lacium" along with basic therapy(1 sachet twice a day 30 minutes before meals, for 14 days) and immunocorrective drug "Licopid" (1 mg sublingually 30 minutes before meals for 10 days), which has stimulating effect on cellular immunity in general and phagocytic activity of phagocytic cells in particular.

The dynamics of phagocytosis indices in patients with acne vulgaris due to using different therapies is presented in the table.

The results of the studies in patients with acne

Table

Evolution of phagocytosis indices in patients with acne vulgaris after different therapies (M±m)

Indices, measurement units		**Patients with acne vulgaris (n=67)**			**Control group (n=35)**
		1st group (n_1=22)	2nd group (n_2=22)	3rd group (n_3=23)	
Phagocytic activity, %	Before treatment	68,4±0,988	69,1±1,01 p_{1-2}=0,623	67,3±0,835* p_{1-3}=0,40; p_{2-3}=0,177	70,6± 1,17
	After treatment	66,7±0,973*	68,9±0,939 p_{1-2}=0,111	73,9±1,43 p_{1-3}<0,001; p_{2-3}=0,006	
P (before/after treatment)		P=0,227	P=0,885	P<0,001	
Phagocytic index	Before treatment	5,10±0,158	5,24±0,235 p_{1-2}=0,624	4,98±0,189* p_{1-3}=0,629; p_{2-3}=0,394	5,71± 0,220
	After treatment	5,02±0,135*	5,96±0,331 p_{1-2}=0,012	6,17±0,255 p_{1-3}<0,001; p_{2-3}=0,618	
P (before/after treatment)		P=0,702	P=0,083	P<0,001	
Spontaneous NBT-test	Before treatment	11,5±1,29****	11,5±1,23** p_{1-2}=1,0	10,6±0,870*** p_{1-3}=0,566; p_{2-3}=0,552	19,7± 0,775
	After treatment	9,11±0,323***	10,6±0,524*** p_{1-2}=0,020	13,3±1,06*** p_{1-3}<0,001; p_{2-3}=0,028	
P (before/after treatment)		P=0,079	P=0,505	P=0,056	
Stimulated NBT test	Before treatment	30,6±0,398	29,3±0,931 p_{1-2}=0,206	28,0±0,664 p_{1-3}=0,002; p_{2-3}=0,262	29,5± 1,08
	After treatment	29,9±0,589	31,3±0,512 p_{1-2}=0,08	31,6±0,846 p_{1-3}=0,107; p_{2-3}=0,762	
P (before/after treatment)		P=0,330	P=0,067	P=0,002	

Notes: 1. * – The degree of probability of the indices deference relative to control group of patients:
* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

2. p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-4} – probability of the indices deference in patients of different groups.

3. P – probability of the indices deference in the groups of patients before and after the treatment.

vulgaris in the first camparison group, where a standard therapy was used, showed a tendency to decreasing of PA and PI, whereupon they became significantly less relative to the same indices of the people of control group (5,5% p=0,023 and 12,1%, p=0,024 respectively).

Patients with acne vulgaris from the second comparative group, who received probiotic "Lacium" along with the basic therapy, at the end of treatment tended to increase PI with the significant difference between the same index in the first comparative group (an increase by 18,7%; p=0,012) without significant alteration of other studied parameters of phagocytosis.

However, patients with acne vulgaris in the core group who received combined therapy with the inclusion of probiotic "Lacium" and immunotropic drug "Licopid" had a probable increase in both PI and PA regarding their initial level (23,9% and 9,8 %, p<0,001 respectively), and the values of these parameters at the end of treatment in patients from the first comparative group (22,9% and 10,8%, p<0,001 respectively), as well as PA relative to values of PA in patients from the second comparative group (by 7,3%, p=0,006).

Patients of the core group, at the end of treatment, also had significant increase of stimulated NBT test (by 12,9%, p=0,002), and tended to increase spontaneous NBT test of with its probable difference having the same value as in the the 1st and 2nd comparative groups (by 45,9%, p<0,001 and 25,5%, p=0,028 respectively), but preserving significant difference with the same rate in the control group (a decrease by 32,5%, p<0,001).

The obtained better results on the evolution of the phagocytosis indices in patients of the main group compared to those from the comparative groups could be related both to direct stimulating effect of immunotropic drug on phagocytic blood cells, and due to a decrease of microbial intestinal load on them as a result of normalizing probiotic action on concomitant dysbiotic disturbances of the large intestine in these patients.

Thus, an analysis of the results of different treatments of patients with moderate and severe acne vulgaris (basic, basic with probiotics) indicates that the administration of probiotic "Lacium" and imunocorrective drug "Licopid" against the background of basic therapy makes a normalizing effect on the leading phagocytosis rates of patients with acne, and enhances their phagocytic activity both during capture and formation of bactericidal activity and in the final stages of phagocytosis, justifying the feasibility of a combined use of probiotics and immunotropic drugs in combined treatment of the patients with moderate and severe acne vulgaris.

Conclusion

Using combined therapy with the inclusion of imunomotropic drug "Licopid" and a probiotic "Lacium" for patients with moderate and severe acne vulgaris with concomitant intestinal dysbiosis and lowering of phagocytic blood cells activity leads to normalization or tendency to normalization of phagocytosis indices, justifying the feasibility of using these drugs in the combined treatment of these patients.

Prospects for further research

In the future we are going to determine and analyse the dynamics of other homeostasis indices in a combined treatment of patients, having moderate and severe acne vulgaris, by using immunotropic and probiotic drugs.

References.1.Айзятулов Ю.Ф. Стандарты диагностики и лечения в дерматовенерологии / Ю.Ф. Айзятулов. - Донецк : Каштан, 2010. - 559 с. 2.Денисенко О.І. Особливості комплексного лікування хворих на вульгарні вугри на тлі коморбідної інфекції, викликаної вірусами простого герпесу I та II типів (друге повідомлення) / О.І. Денисенко, Н.О. Волошина, В.Д. Москалюк // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2014. - № 3(54). - С. 24-30. 3.Дерматологія, венерологія / За ред. В. І. Степаненка. - К. : КІМ, 2012. - 848 с.4.Карвацька Ю.П. Показники фагоцитозу у хворих із різним ступенем тяжкості вульгарних вугрів - мешканців йододифіцитного регіону/ Ю.П. Карвацька, О.І. Денисенко // Впровадження уніфікованих протоколів в дерматовенерології із урахуванням доказової медицини : зб. робіт за матер. наук. - практ. конф., 13-14 берез. 2014 р. - Київ, 2014. - С. 55. 5.Карвацька Ю.П. Стан мікробіоценозу вмісту порожнини товстої кишки у хворих на вугри звичайні - мешканців Чернівецької області (йододефіцитного регіону) // Клін. та эксперим. патол. - 2013. - Т.12, № 4(46). - С. 57-60. 6.Коновалова Т.С. Показники імунологічного статусу організму в чоловіків, хворих на вугрову хворобу / Т.С. Коновалова // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2014. - № 2(53). - С. 47-57. 7.Кутасевич Я.Ф. Опыт лечения тяжелых форм угревой болезни / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Маштакова // Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. - 2011. - № 3(42). - С. 66-72. 8.Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К.: Морион, 2002. - 160 с. 9.Наказ МОЗ України № 312 від 08.05.2009 р. "Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим на дерматологічні захворювання". 10.Посібник з лабораторної діагностики / Л.Є. Лаповець, Б.Д. Луцик, Г.Б. Лебедь, В.М. Акімова. - Львів, 2008. - 268 с. 11.Шупенько О.М. Дисбактеріоз кишечника у чоловіків, хворих на вугрову хворобу, та його взаємозв'язок з тяжкістю клінічного перебігу захворювання / О.М. Шупенько, В.І. Степаненко // Журн. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва. - 2013. - № 1-2(30). - С. 13-25. 12.Admani S. Evaluation and treatment of acne from infancy to preadolescence / S. Admani, V. R. Barrio // Dermatol. Therapy. - 2013. - Vol. 26, N 6. - P. 462-466. 13.Histological studies of facial acne and atrophic acne scars treated with a bipolar fractional radiofrequency system / C. Kaminaka, M. Uede, Y. Nakamura [et al.] // J. of Dermatol. - 2014. - Vol. 41, N 5. - P. 435-438. 14.Psychological distress and attentional bias toward acne lesions in patients with acne / In-S. Lee, Ah-R. Lee, H. Lee [et al.] // Psychol., Health and Medicine. - 2014. - Vol. 19, N 6. - P. 680-686. 15.Rademaker M. Isotretionin 5 mg daily for low-grade adaltacne vulgaris - a placebo-controlled, randomized double-blind study / M. Rademaker, J. M. Wishart, N. M. Birchall // J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol. - 2014. - Vol. 28,

N 6. - P. 747-754.

ДИНАМИКА ДИНАМІКА ПОКАЗНИКІВ ФАГОЦИТОЗУ У ХВОРИХ НА ВУГРИ ВУЛЬГАРНІ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ РІЗНИХ МЕТОДІВ ЛІКУВАННЯ

Ю.П. Карвацька

Резюме. У статті представлено динаміку показників фагоцитозу у хворих на вугри вульгарні при застосуванні різних методів лікування. Встановлено, що застосування хворим на вугри вульгарні середнього та тяжкого ступеня тяжкості із супутнім дисбіозом порожнини товстої кишки і зниженням активності фагоцитуючих клітин крові комплексного методу лікування із призначенням пробіотика "Лаціум" та імунокоригуючого засобу "Лікопід" сприяє нормалізації чи тенденції до нормалізації показників крові, які характеризують початкові та заключні стадії фагоцитарного процесу.

Ключові слова: вугри вульгарні, фагоцитоз, лікування.

Буковинський державний медичний університет (Чернівці)

ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФАГОЦИТОЗА БОЛЬНЫХ УГРЯМИ ВУЛЬГАРНЫМИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ

Ю.П. Карвацкая

Резюме. В статье представлена динамика показателей фагоцитоза у больных угрями вульгарными при применении различных методов лечения. Установлено, что применение комплексного метода лечения с назначением пробиотика "Лациум" и иммунокорригирующего средства "Ликопид" у больных угрями вульгарными средней и тяжелой степени тяжести с сопутствующим дисбиозом полости толстой кишки и снижением активности фагоцитирующих клеток крови, способствует нормализации или тенденции к нормализации показателей крови, которые характеризуют начальные и заключительные стадии фагоцитарного процесса.

Ключевые слова: угри вульгарные, фагоцитоз, лечение.

Буковинский государственный медицинский университет (Черновцы)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.60-63.

Надійшла до редакції 22.02.2015
Рецензент – проф. О.І. Денисенко
© Y.P. Karvatska, 2015

УДК 616.12-008.331.1-056.52-036-055.1/.2

З.М. Кіт

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ВПЛИВ ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЇ НА ПЕРЕБІГ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ ІЗ ВРАХУВАННЯМ ГЕНДЕРНОГО АСПЕКТУ

***Ключові слова**: артеріальна гіпертензія, ожиріння, лептин.*

***Резюме.** З метою вивчення особливостей перебігу АГ у поєднанні з ожирінням у дослідження включено 60 пацієнтів, з них 45 жінок та 15 чоловіків, у яких вивчалися особливості ланки вазодилятації, вмісту лептину, ендотеліну-1 (ЕТ-1). Виявлено особливості перебігу АГ у поєднанні з ожирінням залежно від статі. У чоловіків рівні лептину, ЕТ-1 та оксиду азоту виявилися більш сприятливими для корекції АТ, тоді, як у жінок - збільшення вмісту лептину та ЕТ-1 на тлі зменшення оксиду азоту відіграє негативну роль, що необхідно враховувати при проведенні антигіпертензивної терапії, яка потребує додаткових препаратів для корекції ендотеліальної дисфункції.*

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) та ускладнення, до яких вона призводить, належать до найважливіших медичних і соціальних проблем не тільки в Україні, але й в економічно розвинених країнах світу. В Україні, згідно епідеміологічних досліджень, на АГ страждає майже 13 млн. осіб, причому у 20-30% випадків гіпертензія перебігає на фоні ожиріння [1, 2]. Серед патофізіологічних механізмів виникнення АГ одним з найважливіших чинників вважається порушення структури і функції ендотелію, який відіграє провідну роль у контролі за судинним тонусом через вивільнення вазоактивних речовин - вазоконстрикторів та вазодилятаторів. У фізіологічних умовах взаємодія ендогенних чинників вазоконстрикції (ендотелін, ангіотензин II, адреналін) з вазодилятаторами (оксид азоту, простациклін, ендотеліальний фактор релаксації) забезпечує баланс вазомоторних реакцій, збереження нормального артеріального тиску і адекватного кровообігу. Тривалий вплив таких факторів ризику як гіпертензія та дисліпідемія пригнічує вазодилятуючу здатність ендотелію і збільшує проникність судинної стінки до ліпідів, сприяючи розвитку атеросклерозу [6,8]. За даними літератури, ожиріння асоціюється з підвищенням частоти кардіоваскулярних захворювань, однак механізми, які зумовлюють розвиток АГ та ІХС при збільшенні маси тіла, повністю не розкриті. Останнім часом все більше уваги приділяється значенню ожиріння та гіперлептинемії, як незалежних факторів ризику розвитку ІХС та гіпертензії [3, 4, 5, 10]. Збільшення концентрації лептину у пацієнтів з ожирінням, у порівнянні з особами, які мають нормальну масу тіла, асоціюється із схильністю до розвитку інфаркту міокарда та інсульту, незалежно від основних кардіоваскулярних факторів ризику. Встановлено, що лептин сприяє ураженню органів-мішеней у пацієнтів з АГ, посилює гіпертрофію лівого шлуночка і призводить до виникнення ретинопатії та нефропатії [7,11,12]. Незважаючи на велику кількість робіт, присвячених впливу ожиріння та гіперлептинемії на перебіг АГ, недостатньо вивченими залишаються механізми, які відповідають за більшу схильність до цієї коморбідної патології в осіб жіночої ніж чоловічої статі [9].

Мета дослідження

Вивчити стан ліпідного спектру крові, вмісту лептину, L-аргініну, оксиду азоту, ендотеліну-1 у хворих на АГ у поєднанні з ожирінням з врахуванням гендерного аспекту.

Матеріал і методи

В амбулаторно-поліклінічних умовах обстежено 60 пацієнтів з АГ I-II стадій, 1-2 ступеня з надмірною масою та ожирінням, з них 45 жінок та 15 чоловіків. З метою оцінки ступеня ожиріння визначали масу тіла, індекс маси тіла (ІМТ), співвідношення обводу талії до обводу стегон, розраховували ступінь ожиріння та визначали його тип. Абдомінальне ожиріння - обвід талії у жінок більше 80 см, у чоловіків більше 94 см. ІМТ розраховували за формулою Кеттле. Показник обводу талії використовували для оцінки ступеня абдомінального ожиріння.

Ліпіди крові визначали на біохімічному аналізаторі "Stat Fax 1904" наборами реагентів "Human Gmbh" (Німеччина). Визначення загального холестерину (ХС) проводилося колориметричним ферментативним методом при довжині хвилі 500 нм, холестерину ліпопротеїдів високої щільності

© *З.М. Кіт, 2015*

(ХС ЛПВЩ) - ферментативним методом; відхиленням від норми вважалися їх вміст нижче 0,9 мМоль/л для чоловіків, для жінок менше - 1,16 мМоль/л. Тригліцериди (ТГ) вимірювали ензиматичним колориметричним методом набором реагентів "Human Gmbh" (Німеччина). ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали за формулою Фрідевальда. Вміст оксиду азоту визначали за специфічною кольоровою реакцією з реактивом Грісса, вільного L-аргініну - спектрофотометрично з трихлороцтовою кислотою, ендотеліну-1 (ЕТ-1) - імуноферментним методом із використанням набору "Endothelin-1 ELISA kit" (Австрія), лептину - імуноферментним методом набором реактивів "DRG" (Німеччина) на імуноферментному аналізаторі "Stat Fax 303+" (США).

Обробку цифрових даних, отриманих у ході дослідження, виконували за допомогою програмного пакету STATISTICA for Windows 5.0 (StatSoft, USA). Параметричні характеристики подавали як середнє арифметичне (M) і його похибку (m). Зв'язки оцінювали за Пірсоном, порівняння груп виконували за допомогою непараметричного критерію Манн-Уітні. Розбіжності вважали істотними при $p<0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Пацієнти чоловічої та жіночої статі з АГ у поєднанні з ожирінням, які були включені в дослідження, за віком, ІМТ та середніми значеннями офісного систолічного та діастолічного артеріального тиску суттєво не відрізнялися між собою, однак за показниками ліпідного спектру крові, ланки вазодилятації, вмісту лептину були виявлені гендерні особливості (табл.). Так, концентрація ТГ була істотно вищою у чоловіків, ніж у жінок, що супроводжувалось істотно більшим рівнем оксиду азоту, тоді як у жінок спостерігались істотно вищі рівні ЕТ-1 та лептину.

Аналіз кореляційних зв'язків показав, що існують загальні та специфічні для кожної статі зв'язки між антропометричними показниками і компонентами ліпідного спектру крові, ланки вазодилятації та лептином. Загальні кореляційні зв'язки виявлено у чоловіків та жінок між ІМТ та лептином (r=0,75, r=0,79), загальним ХС та лептином (r=0,34, r=0,27), ІМТ та L-аргініном (r=0,36, r=0,41). У чоловіків встановлена позитивна кореляція між систолічним артеріальним тиском та L-аргініном (r=0,34), у жінок - обернений зв'язок між ІМТ та оксидом азоту (NO) (r=-0,36), NO та лептином (r=-0,34), що може свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції та порушення компенсаторних можливостей ендотелію щодо продукції оксиду азоту за умов ожиріння та збільшення кількості лептину. Наведені кореляційні зв'язки свідчать про різні гендерні механізми виникнення ендотеліальної дисфункції при АГ у поєднанні з ожирінням, які включають як загальні ознаки впливу ожиріння і гормону жирової тканини на підвищення артеріального тиску, так і гендерно-залежні риси. Для жінок це зниження вмісту оксиду азоту на тлі збільшення ІМТ та лептину, що не притаманно чоловікам. Отримані результати обґрунтовують доцільність пошуку шляхів відновлення функції ендотелію.

Таблиця 1

Показники ліпідного спектру крові, оксиду азоту, ендотеліну-1 та лептину у хворих на артеріальну гіпертензію з супутнім ожирінням

Показники	Чоловіки, (n=15)	Жінки, (n=45)
Вік, роки	63,8±5,8	64,1±6,0
ІМТ, кг/м	33,1 ± 0,6	31,5± 0,6
САТ, мм.рт.ст.	164,5 ± 11,7	166,0 ± 6,8
ДАТ, мм.рт.ст.	94,8 ± 7,3	95,0 ± 5,4
ЗХС, мМоль/л	5,51 ± 0,49	5,25 ± 0,5
ХС ЛПВЩ, мМоль/л	1,13 ± 0,11	1,14 ± 0,1
ХС ЛПНЩ, мМоль/л	3,26 ± 0,3	3,21 ± 0,31
ТГ, мМоль/л	2,33 ± 0,17*	1,97 ± 0,2*
L-арг, мкМоль/л	110,8 ± 9,9	111,6 ± 12,0
Оксид азоту, мкМоль/л	11,9 ± 0,12*	8,8 ± 0,08*
ЕТ-1, фкМоль/мл	0,79 ± 0,08*	1,28 ± 0,13*
Лептин, нг/мл	13,8 ± 1,4*	17,6 ± 2,0*

Примітка: *p<0,05 (за критерієм Манн-Уітні)

Висновки

1.Виявлені різні механізми виникнення ендотеліальної дисфункції у чоловіків і жінок.

2.В осіб жіночої статі гіперлептинемія супроводжується істотно вищим рівнем ЕТ-1 та меншим вмістом оксиду азоту.

3.У чоловіків перебіг АГ у поєднанні з ожирінням можна вважати більш сприятливим за рахунок менших рівнів ЕТ-1 та вищого вмісту оксиду азоту.

4.Призначення антигіпертензивної терапії потребує врахування гендерних особливостей при виборі препаратів.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати обґрунтовують доцільність пошуку шляхів відновлення функції ендотелію, зокрема, шляхом медикаментозної корекції.

Література. 1. Гандзюк В. А. Демографічна ситуація та рівень здоров'я населення України / В. А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. - 2008. - № 5. - С. 96-100. 2. Горбась. І. М. Епідеміологічні аспекти хронічної серцевої недостатності у дорослого населення України / І. М. Горбась, Л. Г. Воронков // Український кардіологічний журнал. - 2008. - № 4. - С. 8-12. 3. Кіт З.М. Особливості розвитку ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою на тлі ожиріння / З.М. Кіт // Медична гідрологія та реабілітація. - 2013. - № 4. - С. 17- 20. 4. Кіт З.М. Показники вазодилятації аргінін - оксид азоту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та різною масою тіла та їх корекція (огляд літератури та власні дослідження) / З.М. Кіт // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2013. - № 4 (64). - С. 7-11. 5. Кіт З.М. Порівняльна оцінка рівнів L-аргіну та оксиду азоту у пацієнтів з артеріальною гіпертензією в поєднанні з ожирінням / З.М. Кіт // Wiadomosci lekarskie. - 2014. - tom LXVII, nr 2, cz. II. - P. 196-198. 6. Ковалева О. Н. Состояние системы оксида азота у лиц с артериальной гипертензией и избыточной массой тела на фоне комбинированной антигипертензивной терапии / О. Н. Ковалева, Н. Н. Герасимчук // Ліки України. - 2008. - № 8. - С. 51-53. 7. Ковальова Ю. О. Взаємозв'язок активності запальних реакцій і лептину у хворих на ішемічну хворобу серця з ожирінням / Ю. О. Ковальова // Експер. і клін. мед. - 2010. - №3. - С. 93-97. 8. Лептин та його роль у внутрішній патології / О.М. Радченко, О.Р. Слаба, Н.С. Бек, Л.М. Радченко // Медична гідрологія та реабілітація. - 2011. - Т.9, № 4. - С. 101-109. 9. Питецька Н. І. Гендерні особливості активності лептину у хворих на артеріальну гіпертензію / Н. І. Питецька, О. М. Ковальова // Клін. та експер. пат.- 2011.- №2.- С.82-85. 10. Радченко О.М. Артеріальна гіпертензія та лептин / Радченко О.М., Кіт З.М., Радченко Л. М.// Буковинський медичний вісник. Український науково-практичний ж. - 2013. - Том 17, № 4 (68). - С. 117-120. 11. Leptin and coronary heart disease: prospective study and systematic review / N. Sattar, G. Wannamethee, N. Sarwar [et al.] // JAM Coll Cardiol. - 2009. - V. 53, № 2. - P. 167-175. 12. Leptin as common link to obesity and hypertension / R. Mukherjee, D. Villarreal, G. P. Reams [et al.] // Timely Top. Med. Cardiovasc. Dis. - 2006. - V. 10. - P. E1.

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРЛЕПТИНЕМИИ НА ТЕЧЕНИЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНОГО АСПЕКТА

З.М. Кит

Резюме. С целью изучения особенностей хода АГ в сочетании с ожирением в исследование включено 60 пациентов, из них 45 женщин и 15 мужчин, в которых изучались особенности звена вазодилятации, содержимого лептина, эндотелина-1 (ЕТ-1). Обнаружены особенности хода АГ в сочетании с ожирением в зависимости от пола. У мужчин уровни лептину, ЕТ-1 и окисида азота оказались более благоприятными для коррекции АД, тогда, как у женщин - увеличение содержимого лептина и ЕТ-1 на фоне уменьшения окисида азота играет негативную роль, что необходимо учитывать при проведении антигипертензивной терапии, которая нуждается в дополнительных препаратах для коррекции эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, лептин.

THE INFLUENCE OF HYRERLEPTINEMIA ON ARTERIAL HYPERTENSION DEPENDING ON GENDER ASPECTS

Z.M. Kit

Abstract. With the objective to study peculiarities of AH with obesity into the research included 60 patients, among them 45 women and 15 men, among all of them examined features of vasodilatation group, measured leptin and endothelin-1(ETh-1) levels. Detected AH accompanied by obesity peculiarities of course of in dependence from the gender. Among men leptin and ETh-1 levels were more favorable for blood pressure correction. Among women increasing leptin and ETh-1 levels accompanied by decreasing of nitric oxide levels is a negative process, what is necessary to take into consideration when prescribing antihypertensive therapy what needs additional new drugs for correction of endothelial dysfunction.

Key words: arterial hypertension, obesity, leptin.

Lviv national medical university named

after Danylo Halytsky

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.64-66.

Надійшла до редакції 15.03.2015
Рецензент – проф. В.К. Тащук
© З.М.Кіт, 2015

УДК 616.94-06:616-099-02]07-08

В.М. Коновчук,

А.В. Андрущак

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

МОЖЛИВОСТІ ІНТРАКОРПОРАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ ЕНДОТОКСИКОЗУ ПРИ ТЯЖКОМУ СЕПСИСІ

***Ключові слова**: тяжкий сепсис, ендотоксикоз, молекули середньої маси, реосорбілакт, функція нирок.*

***Резюме.** Досліджений вплив реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок у хворих на тяжкий сепсис. З'ясовано, що реосорбілакт активує транспорт токсичних речовин з інтерстиційного простору та збільшує їх екскрецію. Розрахунки показників кліренсу токсичних речовин свідчать за санаційні можливості реосорбілакту. Модифікації парамеційного тесту та кінетичних параметрів молекул середньої маси характеризують можливості нирок реалізовувати інфузійно-детоксикаційну програму інтенсивної терапії при тяжкому сепсисі.*

Вступ

Тяжкий сепсис, ускладнений поліорганним ушкодженням, є актуальним питанням сьогодення [1, 3, 8]. На всіх етапах розвитку та становлення поліорганного ушкодження маніфестує ендотоксикоз [7, 9]. Ендотоксикоз - це складний багатофакторний процес, який започатковується первинною альтерацією тканин. Надалі його розвиток характеризується фазовими змінами провідних патогенетичних механізмів та надбанням універсальності [5,10]. До числа факторів ендогенної інтоксикації зазвичай відносять: мікроорганізми та продукти їх життєдіяльності, бактеріальні ендо- та екзотоксини, проміжні та кінцеві продукти нормального обміну (у надмірних концентраціях), компоненти клітинних, тканинних, органних та інтегративних регуляторних систем (у патологічно високих концентраціях), продукти спотвореного обміну речовин, токсичні речовини кишкового походження. Вони є провідними факторами вторинної альтерації та зумовлюють різноманітність ендотоксикозу та перебігу поліорганного ушкодження [11]. До складу токсичних речовин також відносять молекули середньої маси (МСМ), що володіють достатньо високою біологічною активністю. Зокрема, вони мають нейротоксичну, кардіотоксичну, гепатотоксичну, нефротоксичну активність. В основі органотропної дії закладена властивість пригнічувати біосинтез білка, ряду ферментів; роз'єднувати процеси окиснення та фосфорилювання; здійснювати токсичну дію на еритропоез, викликати вторинну імунодепресію, тощо [4].

В інтенсивній терапії ендотоксикозу використовують інтра- та екстракорпоральні методи [3]. Найбільш доступними та розповсюдженими інтракорпоральними методами є застосування різних інфузійних розчинів. Проте, залишається не вивченою дія похідних багатоатомних спиртів, наприклад, реосорбілакту на процеси детоксикації, опосередкованих функцією нирок у хворих на тяжкий сепсис (ТС).

Мета дослідження

Дослідити дію реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок хворих на тяжкий сепсис.

Матеріали і методи

Дослідження відноситься до відкритих, рандомізованих, проспективних та контрольованих. У дизайн дослідження увійшли критерії включення, виключення та припинення.

До критеріїв включення увійшли пацієнти з гнійно-септичними ускладненнями (переважно хірургічний абдомінальний сепсис) з маніфестацією тяжкого ендотоксикозу, дофамінергічної підтримки (5-10 мкг/кг·хв), біохімічних критеріїв ТС (лактат > 4 ммоль/л, С-реактивний білок > 2 стандартних відхилень від норми) та іншими ознаками ТС з наявністю генералізованих порушень гомеостазу (за оцінкою перебігу поліорганного ушкодження H.Celye - І.А.Єрюхіна - 20-27 балів, шкали MODS - 6-10 балів). До критеріїв виключення увійшли пацієнти, що знаходилися на програмованому гемодіалізі, ШВЛ, з протипоказами до "об'ємного навантаження" з боку дихальної та серцево-судинної систем, відсутністю реакції на петльові діуретики. До критерію припинення - порушення самопочуття. Всі пацієнти отримували належну хірургічну санацію та традиційну інтенсивну терапію.

У контрольні дослідження були залучені пацієнти із синдромом системної запальної відповіді (SIRS), що мали 2-3 ознаки у стадії А [5]. Пацієнти були розподілені на чотири групи. І та ІІ групу становили контрольні SIRS (n=45), ІІІ-IV

©В.М. Коновчук, А.В. Андрущак, 2015

групи - ТС (n=55). Всі вони отримували інфузійне навантаження у вигляді ізотонічного розчину NaCl у кількості 7-8 мл/кг зі швидкістю 18-20 мл/хв (I група, III група) або реосорбілакту в тому самому інфузійному режимі (II група, IV група). Сечу збирали катетером протягом 4 год. На період фармакодинамічного простору дослідження засобів діуретичної дії не застосовували. Токсичність біологічних рідин визначали за модифікованим методом парамеційного тесту [6]. Рівень МСМ - за способом А. Бабеля [2].

Отримані результати дослідження оброблені методом варіаційної статистики за Фішером (критерій Стьюдента) із застосуванням IBM PC (програма EXCEL).

Обговорення результатів дослідження

Досліджений вплив реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок у хворих на ТС. Методом об'єктивізації ендотоксикозу були вибрані розрахункові модифікації парамеційного тесту та кінетичних параметрів МСМ.

Інфузорії Paramecium caudatum поєднують у собі ознаки як окремої клітини так і цілісного механізму. Їх можна розглядати як прості рецепторно-ефекторні системи, що реагують на компоненти ендотоксикозу комплексом фізіологічних та біохімічних змін. Зокрема, на механізми руху війок, що забезпечують рухому активність інфузорії. Остання є чутливим критерієм реакції мікроорганізму на різні фізичні та хімічні фактори. Засіб реєстрації - час припинення рухомої активності інфузорії. Він характеризує загальну токсичність середовища (плазма, сеча), яка в свою чергу залежить від кількості та токсичності окремих компонентів, що маніфестують при ТС: бактеріальні ендо- та екзотоксини, продукти вільно-радикального окиснення, лізосомальні ферменти, цитокіни, в т.ч. МСМ тощо. У плазмі крові компонентами ендотоксикозу є молекули з високою молекулярною масою (ае > 36 А, ММ >50 000-70 000 D), які, практично, не проходять крізь клубочковий фільтр, та ті, що вільно фільтруються (ае < 24 А, ММ <30 000 D). Між іншим, молекули з приблизно однаковими масами проходять через клубочковий фільтр по-різному. Це залежить від конфігурації, розподілу зарядів, гідратації, ступеня механічного пристосування та характеру ушкодження мембран.

Дані цих досліджень подані в табл. 1. Тяжкість ендотоксикозу при ТС представлена цифрами показника токсичності плазми та співпадає з думкою авторів, які застосовували інші методики. Проте, інфузійне навантаження реосорбілактом знижувало рівень ендотоксикозу в контрольній групі (II гр., 19+8,7%, ?, $p<0,05$) та підвищувало в основній (IV гр., 22+6,3%, ?, $p<0,05$). Враховуючи збільшення екскреції токсичних речовин (261+37,7%, ?, $p<0,05$), їх кліренсу (187+64,5%, ?, $p<0,05$) та, особливо стандартизованої екскреції (234+82,5%, ?, $p<0,05$) слід вважати, що реосорбілакт впливає на процеси, що сприяють транспорту токсичних речовин із інтерстицію в систему кровообігу (IV гр.). Враховуючи методичні аспекти дослідження, цей "рикошет" має ситуативний характер (4-а година від початку інфузії реосорбілакту). Аналіз зміни значень показника токсичності сечі свідчить, що він функціонально орієнтований на показник концентрації токсичних речовин (ТР) плазми крові. Характер елімінації ТР нирками є більш інформативним показником для клінічної практики (табл. 1). Розгляд його значень за різних умов дослідження (А,В) демонструє, що різні об'ємні навантаження сприяють елімінації ТР нирками. Особливо, це стосується реосорбілакту. Важливе місце в даних дослідженнях займає показник кліренсу - здатність віртуального об'єму плазми (об'єму позаклітинної рідини) повністю очищуватися від компонентів ендотоксикозу за одиницю часу. За умови А у хворих на ТС значення цього показника нижче, ніж у контролі. Після збільшення об'єму позаклітинного простору (ЗОПП, умова В) - кліренс збільшується, проте не досягає значень контрольних досліджень (I-II гр.). Таким чином, реосорбілакт активує транспорт ТР з інтерстиційного простору та ситуативно може збільшувати їх концентрацію у плазмі крові хворих на ТС. Свідченням цього є високий рівень екскреції ТР в т.ч. стандартизованої до швидкості клубочкової фільтрації. Реосорбілакт збільшує кліренс ТР. Проте, значення цифр цього показника у хворих на ТС відстають від показників контрольних досліджень, незважаючи на високий рівень токсиновидільної активності діючих нефронів ($p<0,05$).

Компонентами ендотоксикозу при ТС є МСМ (ММ - 300-5 000 D). Вони вільно фільтруються клубочками нирок та створюють високу концентрацію в ультрафільтраті проксимального відділу нефрону. Там основна кількість МСМ системою пептидаз нефротелію метаболізується до амінокислот, які реабсорбуються. Частина МСМ екскретується нирками. Тому, активність елімінації МСМ залежить від величини швидкості клубочкової фільтрації та проксимального метаболізму. Зважаючи, що МСМ є частиною

Таблиця 1

Вплив реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок у хворих на тяжкий сепсис за показниками модифікованого парамеційного тесту

Показники	Умови	ССЗВ,ЗОПП 0,9% р-ном NaCl I гр. n=21	ССЗВ,ЗОПП реосорбілактом II гр. n=24	ТС,ЗОПП 0,9% р-ном NaCl III гр. n=27	ТС,ЗОПП реосорбілактом IV гр. n=28
Токсичність плазми, у.о.т./мл	A B	103±5,9 95±6,1	106±5,7 87±5,2 ***	195±4,7** 192±4,1**	193±4,1** 234±4,8* ** ***
Токсичність сечі, у.о.т./мл	A B	295±9,4 274±9,3	299±9,1 317±9,0*	328±5,1** 334±5,9**	330±5,0** 367±5,7* ** ***
Екскреція токсичних речовин, у.о.т./хв.	A B	287±4,4 622±5,1 ***	275±4,4 885±7,0* ***	279±3,7 575±5,2** ***	277±3,6 995±5,4* ** ***
Кліренс токсичних речовин, мл/хв	A B	2,8±0,09 6,5±0,11 ***	2,6±0,08 10,2±0,17* ***	1,4±0,04** 3,1±0,06** ***	1,5±0,06** 4,3±0,07* ** ***
Інтенсивність екскреції токсичних речовин на 100 мл клубочкового фільтрату, у.о.т./хв	A B	247±4,1 519±8,6 ***	241±4,0 686±9,9* ***	405±5,7** 811±9,3** ***	413±5,0** 966±7,2* ** ***

Примітка: I гр. – синдром системної запальної відповіді (ССЗВ); збільшення об'єму позаклітинного простору (ЗОПП) 0,9% р-ном NaCl;
II гр. – ССЗВ, ЗОПП реосорбілактом;
III гр. – тяжкий сепсис (ТС), ЗОПП 0,9% р-ном NaCl;
IV гр. – ТС, ЗОПП реосорбілактом;
A – пацієнти до ЗОПП;
B – пацієнти після ЗОПП;
*/p≤0,05 – достовірність показників між I та II групами, III та IV групами;
**/p≤0,05 – достовірність показників між I та III групами, II та IV групами;
***/p≤0,05 – достовірність показників між умовами A та B

(?) речовин, що створюють ендотоксемію, розгляд участі нирок в елімінації складових токсемії при ТС є цікавим питанням для визначення тактики інфузійної терапії ендотоксикозів. Дані цих досліджень подані в табл. 2.

При ТС (III- IV гр.) концентрація МСМ у плазмі крові залишається високою (p<0,05). Після ЗОПП інфузійними розчинами (умова B) цей показник суттєвих змін не зазнає. Проте він (умова A) визначав величину фільтраційної фракції МСМ (30,8+0,71 у.о./хв. - II гр., 43,9+0,91 у.о./хв. - IV гр., p<0,05) оскільки величина швидкості клубочкової фільтрації у цих групах складала відповідно: 114+2,3 мл/хв. та 67+2,3 мл/хв. (p<0,05). Надалі формування показника екскреції МСМ знаходиться під контролем процесів реабсорбції. Так, відносна реабсорбція МСМ у II гр. склала - 84,8+3,07%, а в IV гр. - 71,6+2,77% (p<0,05), що і зумовило більш високий рівень екскреції МСМ у хворих на ТС (табл. 2, умова A). ЗОПП (реосорбілакт) у цих групах дослідження за рахунок приросту швидкості клубочкової фільтрації (Δ, 13+4,8% - II гр., Δ, 36+7,8% - IV гр., p<0,05) та зменшення фракційної реабсорбції (Δ, 14+6,2% - II гр., Δ, 30+6,7% - IV гр., p<0,05) зумовило майже п'ятикратне збільшення екскреції МСМ нирками у хворих на ТС. У цій площині висока ефективність реосорбілакту спостерігається

Таблиця 2

Вплив реосорбілакту на детоксикаційну функцію нирок у хворих на тяжкий сепсис за показниками молекул середньої маси

Показники	Умови	ССЗВ,ЗОПП 0,9% р-ном NaCl I гр. n=21	ССЗВ,ЗОПП реосорбілактом II гр. n=24	ТС,ЗОПП 0,9% р-ном NaCl III гр. n=27	ТС,ЗОПП реосорбілактом IV гр. n=28
Концентрація МСМ у плазмі крові, у.о./мл	А В	0,26±0,012 0,25±0,013	0,27±0,011 0,24±0,012	0,66±0,026** 0,61±0,025**	0,64±0,021** 0,68±0,020* **
Концентрація МСМ у сечі, у.о./мл	А В	4,9±0,26 2,7±0,15 ***	5,1±0,23 3,1±0,17 ***	14,7±0,59** 14,1±0,61**	14,5±0,51** 15,2±0,60**
Екскреція МСМ, у.о/хв.	А В	4,75±0,29 6,14±0,41 ***	4,69±0,25 8,74±0,49* ***	12,50±0,78** 24,25±1,43** ***	12,18±0,69** 41,19±2,17* ** ***
Кліренс МСМ, мл/хв	А В	18,27±1,08 24,56±1,64 ***	17,37±0,97 36,42±1,82* ***	18,94±1,12 39,75±2,38** ***	19,03±1,03 60,57±3,78* ** ***
Інтенсивність екскреції МСМ на 100 мл клубочкового фільтрату, у.о.т./хв	А В	4,09±0,24 5,12±0,32 ***	4,11±0,23 6,76±0,37* ***	18,11±1,01** 34,15±1,64** ***	18,18±1,07** 39,97±1,91* ** ***

Примітка: Позначення умов дослідження як у табл.1

також порівняно з III гр. дослідження.

Порівняння кліренсових характеристик МСМ (умова А, I-IV гр.) з відповідними показниками стандартизованої інтенсивності екскреції свідчить, що для забезпечення очищення плазми крові від МСМ на діючі нефрони хворих на ТС покладена робота, яка є більш значущою (> 4 разів), ніж у пацієнтів із ССЗВ. Якщо врахувати, що швидкість клубочкової фільтрації у хворих на ТС є меншою за контрольні цифри, а пригнічення реабсорбції МСМ більш суттєвим, то слід звернути увагу на механізми транспорту МСМ, а саме: на їх метаболізм у нефроцитах проксимального відділу нефрону опосередкованого системою пептидаз. Тобто, при ТС має місце пригнічення активності систем пептидаз, а значить метаболізму МСМ, що призводить до їх підвищеної екскреції. Особливо це стосується реосорбілакту (табл. 2, умова В, IV гр.).

Висновки

1.Реосорбілакт активує транспорт токсичних речовин із інтерстиційного простору та збільшує їх екскрецію нирками у хворих на тяжкий сепсис.

2.Дослідження дії реосорбілакту на кліренсові характеристики токсичних речовин свідчать про його санаційні можливості по відношенню до ендотоксикозу та вибірковість до компонентів токсемії.

3.Розрахункові модифікації парамеційного тесту та кінетичних параметрів МСМ свідчать про детоксикаційні можливості нирок реалізовувати інфузійну програму інтенсивної терапії при тяжкому сепсисі.

Перспективи подальших досліджень

Дослідження дії різних інфузійних розчинів на детоксикаційну здатність нирок з метою оптимізації інтенсивної терапії тяжкого сепсису.

Література. 1. Абдомінальний сепсис: сучасний стан проблеми / Р.І.Сидорчук, П.Д.Фомін, О.Й.Хомко та ін. // Клін. та эксперим. патол. - 2011. - Т10, №3(37). - С. 176-183. 2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике // Мн.: Беларусь. - 2000. - Т. 2. - 463 с. 3. Козлов В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии / В.К.Козлов. - К.: "Анна-Т", 2007. - 296 с. 4. Кузнецов В.А. Современная диагностика хирургического сепсиса / А.А. Кузнецов // Сучасні медичні технології. - 2010. - №1. - С. 59-61. 5. Мальцева Л.А. Сепсис: эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л.А. Мальцева, Л.В. Усенко, Н.Ф. Мосенцев. - Д.: АРТ-ПРЕСС, 2004. - 160 с. 6.

Метод оценки тяжести эндотоксикоза и интенсивности элиминации токсических веществ из организма / В.Н. Коновчук, П.В. Кифяк, Н.Н. Кокалко, Ю.М. Войцев // Тези доповідей науково-практичної конференції "Організація токсикологічної допомоги в Україні". - 2002. - С. 52-53. 7. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: Практическое руководство / Под ред. В.С.Савельева, Б.Р.Гельфанда. 2-е изд. доп. и перер. - М.: ООО "Мед.информ.агенство", 2010. - 352 с. 8. Dellinger R.P. Surviving Sepsis Compaign: International guidelines for management of sever sepsis end sepsis shok: 2008 / R.P.Dellinger, M.M.Levy,J.M.Carlet [et al.] // Intesive Care Medicine. - 2008. - Vol.34(1). - P. 17-60. 9. Levy M.M. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis Definitions Conference / M.M.Levy, M.P.Fink, J.C.Marshall [et al.] // Crit Care Med. - 2003. - Vol.31. - P. 1250-1256. 10. Memberrs of the American College of Chest Phisicans / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative ther-apies in sepsis // Crit Care Med. - 1992. - N20. - P. 864-874. 11. Reinhart K. Diagnose and Therapie der Sepsis / K. Reinhart // Anaesthesist. - 2006. - Vol.55. - №1. - P. 43-56.

ВОЗМОЖНОСТИ ИНТРАКОРПОРАЛЬНОЙ КОРЕКЦИИ ЭНДОКСИКОЗА ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

В.Н. Коновчук, А.В. Андрущак

Резюме. Исследовано действие реосорбилакта на детоксикационную функцию почек больных тяжелым сепсисом. Выяснено, что реосорбилакт активирует транспорт токсических веществ из интерстициального пространства и увеличивает их экскрецию. Расчеты показателей клиренса токсических веществ свидетельствуют о санационных возможностях реосорбилакта. Модификации парамеционного теста и кинетических параметров молекул средней массы дают представление о возможностях почек осуществлять инфузионно-детоксикационную программу интенсивной терапии при тяжелом сепсисе.

Ключевые слова: тяжелый сепсис, эндотоксикоз, молекулы средней массы, реосорбилакт, функция почек.

POSSIBILITIES OF INTRACORPORAL CORRECTION OF ENDOTOXEMIA IN CASE OF SEVERE SEPSIS

V.M.Konovchuk, A.V.Andrushchak

Abstract. The effects of Rheosorbilact on renal function detoxification in patients with severe sepsis are investigated. It has been that Rheosorbilact activates transport of toxic substances in interstitial space and increases their excretion. Calculations of clearance indicators of toxic substances are indicative of sanitation possibilities of Rheosorbilact. Modifications of Paramecium test and kinetic parameters of middle mass molecules give an idea of the kidneys possibilities to implement infusion-detoxification program of intensive therapy in case of severe sepsis.

Key words: severe sepsis, endotoxicosis, middle mass molecules Rheosorbilact, renal function.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.67-71.

Надійшла до редакції 01.02.2015
Рецензент – проф. Р.І.Сидорчук
© В.М. Коновчук, А.В. Андрущак, 2015

УДК 616.24-007.272-008.7-073:612.014.4

О.М. Комлевой,

В.Г. Чернявський,

Ю.І. Бажора

Одеський національний медичний університет

ЗМІНА БІОФІЗИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВОЛОГИ ВИДИХНУТОГО ПОВІТРЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНІВ

Ключові слова: *конденсат вологи видихнутого повітря, хронічне обструктивне захворювання легенів, лазерна кореляційна спектроскопія.*

Резюме. *У даній роботі проаналізовано проблеми діагностування хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ) на різних його стадіях. Показана необхідність проведення інтегрального оцінювання патологічних змін у дихальній системі. Для отримання інтегральних показників стану дихальної системи вивчено субфракційний склад конденсату вологи видихнутого повітря (КВВП) за допомогою методу лазерної кореляційної спектроскопії (ЛКС). Аналіз зсувів у макромолекулярному складі КВВП показав, щопри ХОЗЛ для ЛК-спектра є характерним зсув у бік відносного збільшення розмірів досліджуваних частинок, що є ознакою запального процесу. Також, при цьому істотно збільшується внесок частинок середньомолекулярного діапазону та, меншою мірою, зростає внесок частинок високомолекулярного діапазону. В усі терміни спостережень ЛК-спектри хворих на ХОЗЛ мають схожий характер розподілу частинок, що зумовлено неухильно прогресуючим характером розвитку захворювання.*

Вступ

Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) - це друге за поширеністю неінфекційне захворювання у світі. За даними проведених міжнародних досліджень серед людей старше 40 років поширеність ХОЗЛ становить 9-10% [1, 2]. Зростання захворюваності на ХОЗЛ значною мірою обумовлено поширеністю тютюнопаління, інтенсивним забрудненням довкілля та виробничої сфери в поєднанні зі зміною демографічної ситуації в світі, яка виражається в старінні населення, особливо в розвинених країнах та країнах, що розвиваються.

Для ХОЗЛ є характерним частково необоротне обмеження повітряного потоку в дихальних шляхах, яке, як правило, має неухильно прогресуючий характер і спровоковано аномальною запальною реакцією тканини легенів та бронхів на подразнення різними патогенними частинками і газами. При цьому рівень запального процесу не корелює зі ступенем зміни різних біохімічних маркерів периферичної крові, що свідчить про недостатність оцінки стану організму на системному рівні. Тому, все більше привертають увагу методи дослідження, які дозволяють проводити інтегральну оцінку патологічних змін в органі або системі. Останнім часом дослідження зосереджені на вивченні різних показників у видихнутому повітрі, бронхо-альвеолярному лаважі. На жаль, ці методи мають певні обмеження, що підвищує інтерес до пошуку і вдосконалення неінвазивних методів отримання біологічних компонентів з дихальних шляхів.

Одним з таких методів є отримання конденсату вологи видихнутого повітря (КВВП) з наступним визначенням у ньому різних маркерів запалення [3]. Слід зазначити, що виділення і визначення різних біохімічних ферментних і неферментний компонентів у КВВП - трудомістка і дорога процедура. Низкою досліджень була доведена діагностична значимість вивчення біофізичного стану КВВП методом лазерної кореляційної спектроскопії. Визначення субфракційного складу нативних біологічних рідин дає точне уявлення про відсоткове співвідношення біосубстратів, що їх складають, і дозволяє отримати інтегральні показники, які характеризують динамічний стан досліджуваної системи. Таким чином, ЛКС дозволяє комплексно оцінити характер, структури і взаємодії різних речовин, що містяться в біологічних рідинах у нормі та патології [4, 5].

Мета дослідження

Вивчити зсуви у макромолекулярному складі вологи видихнутого повітря при різних стадіях хронічного обструктивногозахворювання легенів.

Матеріали та методи

Група пацієнтів складалася з 75 осіб у віці від 40 до 45 років, хворих на ХОЗЛ у фазі загост-

© О.М. Комлевой, В.Г. Чернявський, Ю.І. Бажора, 2015

рення під час стаціонарного лікування, під час (на 5 день) та після лікування (на 11-14 день) на госпітальному етапі, згідно до існуючого протоколу. Під час обстеження на додаток до стандартних методів обстеження у пацієнтів отримували зразки КВВП. Група порівняння складалася з 292 практично здорових людей у віці від 30 до 37 років. Зразки КВВП отримували шляхом застосування розробленого нами методу [6] з використанням пристрою для збору КВВП [7]. Біофізичні властивості КВВП досліджені з застосуванням лазерного кореляційного спектрометра для біологічних рідин ЛКС-03 (Санкт-Петербурзький інститут ядерної фізики РАН). Обробка результатів проводилася статистичними методами і з використанням семіотичного класифікатора [4].

Розподіл частинок за розмірами представлено за допомогою стовпчикової діаграми. При побудові гістограм були усереднені дані за вкладами частинок кожного гідродинамічного радіуса для всіх пацієнтів з відповідної групи обстежуваних. Потім отримані дані пронормовані таким чином, щоб сумарний внесок частинок становив 100%. Такий підхід дозволяє проводити не тільки якісний, але і кількісний аналіз, і порівняння характеристик отриманих ЛК-спектрів.

При обробці результатів у класифікаторі ЛК-спектрів КВВП використані 3 інформативні зони [8]. Їх значення розподілилися наступним чином: I - зона низькомолекулярних частинок (від 2 до 100 нм); II - зона середньомолекулярних частинок (від 101 до 1000 нм); III - зона високомолекулярних частинок (понад 1000 нм).

Обговорення результатів дослідження

Характер ЛК-спектра КВВП для групи 292 здорових обстежуваних представлений на рис. 1.

Основний внесок у світлорозсіювання у здорових людей припадає на I зону низькомолекулярних частинок, тобто всі три максимальних вклади здійснюють частинки радіусами 2, 3 і 4

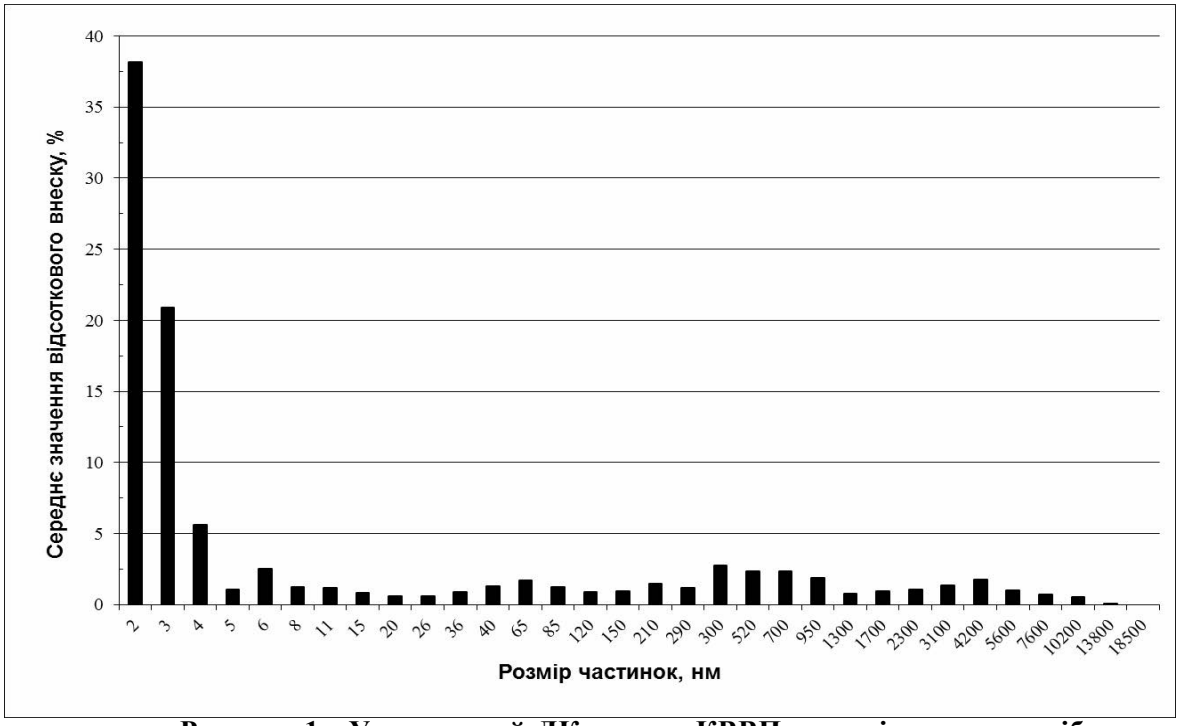

Рисунок 1 - Усереднений ЛК-спектр КВВП у групі здорових осіб

нм. Відсоткові вклади по решті частинок не перевищують 3%.

На рис. 2 наведені ЛК-спектри КВВП для хворих на ХОЗЛ до, під час і після проведення відповідного лікування в стаціонарі.

ЛК-спектри КВВП у хворих при надходженні до стаціонару значною мірою відрізняються від ЛК-спектрів КВВП здорових обстежуваних (рис. 2А). Знижується внесок частинок з радіусами 2, 3 і 4 нм, хоча перший і другий максимальні вклади, як і раніше, відповідають частинкам розмірами 2 і 3 нм. Істотно збільшується внесок частинок середньомолекулярного діапазону II, він становить третій максимальний внесок (частинки розміром 520 нм). З'являються сплески вкладів частинок високомолекулярного діапазону III; їх зовнішній вигляд нагадує загасаючий коливальний процес.

Результати дослідження ЛК-спектрів КВВП пацієнтів під час проведення лікування в стаціонарі досить близькі до описаних вище результатів, гістограми мають схожий вигляд (рис. 2В).

При виписці пацієнтів зі стаціонару відбувається деякий зсув середніх значень відсоткових

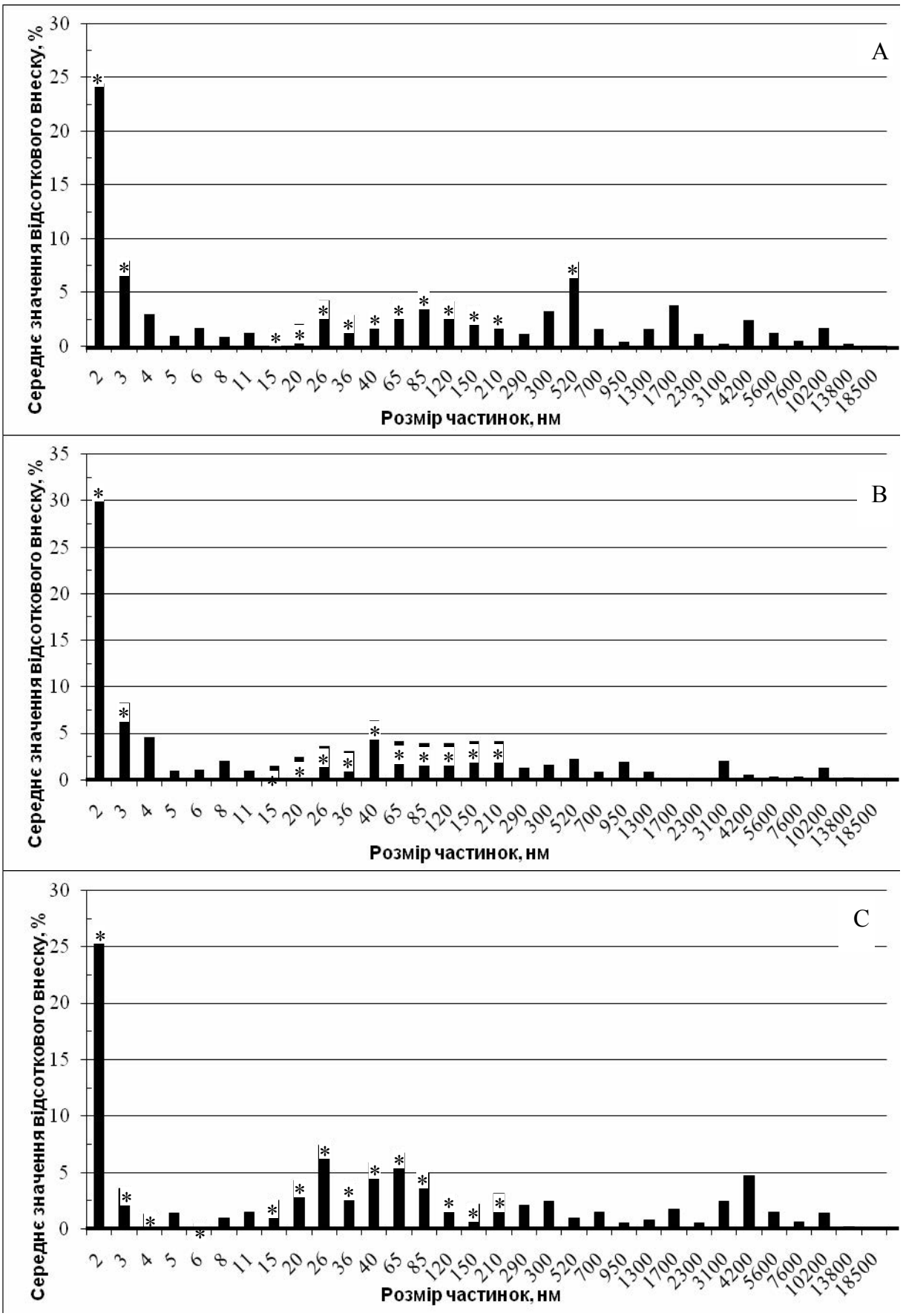

Рисунок 2 - Усереднені ЛК-спектри КВВП у хворих на ХОЗЛ пацієнтів до (А), під час (В)та після лікування (С), * - розрізнення достовірні в порівнянні зі здоровими особами (p<0,05)

внесків в бік частинок малих розмірів (рис. 2С). Однак істотні відмінності між гістограмами рис. 1 і рис. 2С дають підставу стверджувати, що у хворих на ХОЗЛ пацієнтів після лікування на тлі відсутності патологічної симптоматики дихальна система повністю не відновилася.

Аналіз ЛК-спектрів показав, що в групі здорових обстежуваних 77,83% частинок припадає на І-у низькомолекулярну зону, 13,94% - на середньомолекулярну і 8,23% - на високомолекулярну. При аналізі ЛК-спектрів у хворих на ХОЗЛ вклади частинок розподілилися наступним чином: у групі пацієнтів до лікування: І зона - 62,31%, ІІ зона - 25,03%, ІІІ зона - 12,66%; під час лікування: І-а зона - 73,40%, ІІ-а зона - 20,48%, ІІІ зона - 6,12%; після лікування: І зона - 70,65%, ІІ зона - 15,67%, ІІІ зона - 13,68%.

З 32 параметрів, значення яких замірялися в обстежуваних групах, 12 (37,5%) дозволяють розрізняти всі 4 групи - здорових обстежуваних, хворих на ХОЗЛ до, під час і після лікування, 3 параметри (9,4%) розрізняють групи частково і 17 параметрів (53,1%) не показують достовірних відмінностей.

Таким чином, дослідження макромолекулярного складу КВВП показало, що здорові люди і хворі на ХОЗЛ пацієнти мають відмінності в ЛК-спектрах КВВП. Більше третини параметрів дозволяють розрізняти спектри здорових людей і хворих на ХОЗЛ до, під час і після лікування. При цьому для діагностування стану дихальної системи найбільшу інформативність дають зміни вкладів частинок розмірами 2 нм, 3 нм, 15 - 210 нм, тобто частинки з І і початкової частини ІІ інформативних зон.

Додаткові дослідження параметрів у групах хворих на ХОЗЛ до, під час і після лікування показали, що жоден параметр не дозволяє статистично достовірно визначити існуючі між ними відмінності.

У таблиці наведені результати класифікації

Таблиця

Семіотичні зсуви ЛК-спектрів у хворих на ХОЗЛ

Типи зсувів / Вираженості		Нормологічний, кількість (%)	Катаболічно-подібний, кількість (%)	Інтоксикаційно-подібний, кількість (%)	Алерго-аутоімунно-подібний, кількість (%)
До лікування	Початкова	39 (52%)	4 (5,3%)	2 (2,7%)	19 (25,4%)
	Помірна		–	2 (2,7%)	1 (1,3%)
	Виражена		1 (1,3%)	6 (8%)	1 (1,3%)
	Усього	39 (52%)	5 (6,6%)	10 (13,4%)	21 (28%)
Під час лікування	Початкова	43 (57,3%)	3 (4%)	3 (4%)	14 (18,7%)
	Помірна		–	3 (4%)	3 (4%)
	Виражена		–	6 (8%)	–
	Усього	43 (57,3%)	3 (4%)	12 (16%)	17 (22,7%)
Післялікування	Початкова	46 (61,4%)	2 (2,7%)	2 (2,7%)	4 (5,3%)
	Помірна		–	2 (2,7%)	5 (6,7%)
	Виражена		2 (2,7%)	12 (16%)	–
	Усього	46 (61,4%)	4 (5,3%)	16 (21,3%)	9 (12%)

спектральних зсувів з використанням семіотичного класифікатора.

Семіотична класифікація проведена з використанням чотирьох інформативних зон: I - від 1 до 10 нм, II - від 11 до 100 нм, III - від 101 до 1000 нм, IV - понад 1000 нм.

У пацієнтів, хворих, на ХОЗЛ до лікування значну частину складають нормологічні ЛК-спектри (52%), для яких характерний великий внесок у світлорозсіювання частинок I зони, і алерго-автоімунно-подібні (28%), які відрізняються одночасним збільшенням внеску частинок I і II, I і III, а також II і III інформативних зон. Крім того, невелике число складають інтоксикаційно-подібні зсуви (13,4%), які відрізняються істотним збільшенням внеску частинок II зони, і катаболічно-подібні зсуви (6,6%), що відповідають значному збільшенню вмісту частинок III зони.

Під час лікування незначно збільшується число нормологічних (57,3%), знижується вклад алерго-автоімунно-подібних ЛК-спектрів (22,7%).

Після проведеного лікування зростає кількість нормологічних ЛК-спектрів (61,4%), різко знижується число алерго-аутоімунно-подібних зсувів (12%), але збільшується вклад інтоксикаційно-подібних (21,3%).

Висновки

Таким чином, при ХОЗЛ для ЛК-спектра є характерним зсув у бік відносного збільшення розмірів детектуємих частинок, що є ознакою запального процесу. Істотно збільшується внесок частинок середньомолекулярного діапазону, меншою мірою зростає внесок частинок високомолекулярного діапазону. ЛК-спектри хворих на ХОЗЛ у всі терміни спостережень мають схожий характер розподілу частинок. Можна припустити, що гомеостатичні механізми функціонування тканин дихальних шляхів повністю не відновилися після проведеного лікування.

Перспективи подальших досліджень

Результати дослідження дозволяють вважати, що ЛК-спектроскопія КВВП може бути використана як маркер ефективності лікування ХОЗЛ.

Література. 1.Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/ WHO workshop report. Bethesda, National Heart, Lung and Blood Institute; updated 2011. -www.goldcopd.org. 2.Наказ МОЗ Українивід 27.06.2013 № 555 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень". 3.Nowak D.Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking / D. Nowak, M.Kasielski, A. Antczak, T.Pietras, P. Bialasiewicz // Respir. Med. - 1999. - P. 389 - 396. 4.Бажора Ю.И., Носкин Л.А. Лазерная корреляционная спектроскопия в медицине. -Одеса: "Друк", 2002. - 400 с. 5.Факторы и механизмы саногенеза: монография / В.Н. Запорожан, Л.А. Носкин, В.И. Кресюн [и др.]; под ред. В.Н. Запорожана. - Одесса: ОНМедУ, 2014. - 448 с. 6.Комлевой А. Н. Рекомендации по проведению исследования состава конденсата влаги выдыхаемого воздуха методом лазерной корреляционной спектроскопии / А. Н. Комлевой // Заг. патол. та патол. фізіол. - 2012. - Т. 7. - № 4 (додаток Б). - С. 56 - 60. 7.Пат. 47117 Україна, МПК51 А 61 В 10/00. Пристрій для збирання конденсату вологи видихнутого повітря / Комлевой О. М., Бажора Ю. І.; заявник і патентовласник Одеський державний медичний університет. - № u 2009 11258; заявл. 06.11.09 ; опубл. 11.01.10, Бюл. № 1. 8.Komlevoy A., Bazhora Yu., Cherniavskyi V. The differential analysis of seasonal changes of the moisture condensate macromolecular structure of the exhaled air according to laser correlation spectroscopy data // British Journal of Science, Education and Culture. - London University Press. - 2014. - № 1 (5). - V. III. - P. 19 - 27. 9.Чучалин А. Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания / А. Г. Чучалин // Терапевт. арх. - 2013. - № 8. - С. 43 - 48.

ИЗМЕНЕНИЕ БИОФИЗИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВЛАГИ ВЫДЫХАЕМОГО ВОЗДУХА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

А.Н. Комлевой, В.Г. Чернявский, Ю.И. Бажора

Резюме. В данной работе проанализированы проблемы диагностирования хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на различных ее стадиях. Показана необходимость проведения интегральной оценки патологических изменений в дыхательной системе.

Для получения интегральных показателей состояния дыхательной системы изучен субфракционный состав конденсата влаги выдыхаемого воздуха (КВВВ) с помощью метода лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС). Анализ сдвигов в макромолекулярном составе КВВВ показал, что при ХОБЛ для ЛК-спектра характерно смещение в сторону относительного увеличения размеров детектируемых частиц, что является признаком воспалительного процесса. Также при этом существенно увеличивается вклад частиц среднемолекулярного диапазона и в меньшей степени возрастает вклад частиц высокомолекулярного диапазона. Во все сроки наблюдений ЛК-спектры больных ХОБЛ имеют схожий характер распределения частиц, что обусловлено неуклонно прогрессирующим характером развития заболевания.

Ключевые слова: конденсат влаги выдыхаемого воздуха, хроническое обструктивное заболевание легких, лазерная корреляционная спектроскопия.

CHANGES IN BIOPHYSICAL PROPERTIES OF EXPIRED AIR MOISTURE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

A.N. Komlevoy, V.G. Chernyavskiy, Yu.I. Bazhora

Abstract. Problems of diagnosing chronic obstructive pulmonary disease (COPD) at its various stages are analyzed in this work. It has been shown that it is necessary to carry out an integrated assessment of pathological changes in the respiratory system.

For obtaining integral indicators of the respiratory system subfractional composition of condensed moisture of exhale air (CMEA) has been studied by using the laser correlation spectroscopy (LCS) method. Analysis of changes in the macromolecular composition CMEA showed that in COPD a shift towards increasing the relative size of the detected particles,

which is a sign of inflammation for is typical LC-spectrum. Also, the range of the contribution of the middle molecular particles significantly increases and, the contribution of particles of the macromolecular range grows to a lesser extent. At all times of observation LC-spectra of patients with COPD have a similar distribution pattern of particles that is caused by steadily progressive nature of this disease.

Key words: condensed moisture of exhale air, chronic obstructive pulmonary disease, laser correlation spectroscopy.

Odessa National Medical University

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.72-77.

Надійшла до редакції 1.03.2015
Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко
© О.М. Комлевой, В.Г. Чернявський, Ю.І. Бажора, 2015

УДК 618.2:618.36-008.64 -07-08-084

С.Є. Косілова

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ДЕЯКІ АСПЕКТИ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ОХОРОНИ ПЛОДА У ВАГІТНИХ ІЗ ПЛАЦЕНТАРНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ

Ключові слова: *вагітність, плацентарна дисфункція, пероксидне окислення ліпідів, антиоксидантна система, новонароджені.*

Резюме. *Питання охорони здоров'я матері та плода займають провідне місце в сучасному акушерстві. Велике практичне значення має своєчасна діагностика і корекція порушень в системі мати-плацента-плід. Для оцінки ступеня порушень компенсаторно-пристосовчих механізмів у матері та плода вивчали інтенсивність процесів пероксидації та спроможність антиоксидантної системи захисту на тлі різних способів лікування плацентарної дисфункції. З'ясовано, що застосування препарату Тівортин разом з базисною терапією плацентарної дисфункції сприяє активації антиоксидантної системи, покращанню стану плода і новонародженого.*

Вступ

Однією з основних задач сучасного акушерства є охорона здоров'я матері і плода. В цьому напрямку особливе значення має розробка нових і удосконалення існуючих методів антенатальної охорони плода, які дозволяють виявити ранні симптоми порушень у його стані [1, 3, 5, 6, 7].

Для оцінки ступеня порушень компенсаторно-пристосовчих механізмів, прогнозування несприятливих наслідків для плода і новонародженого можна використовувати визначення інтенсивності процесів пероксидації (ПОЛ) як показника деструкції клітинних мембран і спроможність антиоксидантного захисту (АОЗ), як свідоцтво клітинної адаптації. Продукти надмірної пероксидації пошкоджують клітинні мембрани, що приводить до враження життєво важливих органів плода [2, 8, 9, 10].

Вивченням процесів пероксидації ліпідів у вагітних займалася велика кількість науковців. З'ясовано, що зниження рівня ліпідів призводить до гіпотрофії плода. При гіпоксії можливе порушення біохімічних процесів, особливо обміну ліпідів, що впливає на діяльність різних органів і систем плода. Порушення ліпідного обміну може призвести до накопичення недоокислених продуктів, здатних пошкоджувати клітину, до респіраторної недостатності [2, 8, 9, 10].

Відомо, що під час вагітності, при нормальному її перебігу має місце активація процесів пероксидації ліпідів. Разом з тим спрацьовують компенсаторно-пристосовчі механізми, відбувається активація антиоксидантного захисту крові. У вагітних з плацентарною дисфункцією (ПД) спостерігається надмірна активація процесів пероксидації і зниження активності антиоксидантної системи захисту крові [2, 8, 9].

© С.Є. Косілова, 2015

З кожним роком збільшується кількість різноманітних схем корекції порушень матково-плацентарного кровоплину. Комплексна патогенетична терапія має бути спрямована на покращання мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, корекцію порушень обміну речовин, нормалізацію співвідношення в системі пероксидного окиснення ліпідів - антиоксидантний захист крові. Разом з тим, фармакологічна "агресія" в акушерстві привела до підвищення частоти побічних ефектів з боку матері і плода, алергізації новонароджених, появи ускладнень лікарської терапії. З цієї точки зору доцільним є застосування лікарських препаратів - ендогенних метаболітів, які комплексно впливають на декілька ланцюгів патогенезу плацентарної дисфункції здійснюють мінімальний побічний ефект на організм плода. Сьогодні з'явилася можливість доповнити тактику лікування ПД. донатором оксиду азоту (L-аргінін). Таким препаратом є гравідопротектор Тівортин [2, 3, 4, 8].

Мета дослідження

Вивчити стан плода і новонародженого при різних способах антенатальної корекції плацентарної дисфункції у вагітних.

Матеріал і методи

Відповідно до мети дослідження були вивчені показники ПОЛ і АОЗ в крові жінок, вагітність яких ускладнилася розвитком ПД і з вени пуповини їх новонароджених. Всім вагітним проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження. Про стан пероксидного окиснення ліпідів судили по рівню гідроперекисів ліпідів і малонового диальдегіду. Про АОЗ судили по рівню оновленого глутатітону і глутатіон-пероксидази в крові.

Обстежені були розподілені на дві групи. В I групі (27 спостережень) з метою корекції ПД вагітні отримували базисну терапію (актовегін, аскорбінова кислота, курантіл, седативні препарати). В II групі (25 спостережень) крім базисної терапії жінки отримували препарат Тівортин. Тівортин - вітчизняний препарат, що містить аргінін (умовно незамінну амінокислоту). Він є донатором оксиду азоту, який має антигіпоксичну, мембраностабілізуючу, цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну та дезінтоксікаційну активність. Тівортин здійснює пряму антиоксидантну дію, внаслідок чого зменшується концентрація основних продуктів перексиидного окиснення ліпідів, припиняється розгалуження ланцюгів вільнорадикального окиснення, утримується про- і антиоксидантна рівновага в межах, близьких до оптимальних.

Тівортин вводили жінкам з ПД внутрішньовенно крапельно по 100 мл один раз на добу протягом 10-14 днів у 24 і 34 тижні вагітності.

Обговорення результатів дослідження

При розподілі жінок на групи дотримувалися принципу рондомізації. По віку та ступеню прояву ПД групи були однорідні. У структурі перенесених екстрагенітальних захворювань найбільш часто спостерігались: вегето-судинна дистонія - у 22,2% вагітних I групи та у 24% жінок II групи, захворювання шлунково-кишкового тракту - в 14,8% та 12% відповідно, хронічний пієлонефрит - в 18,5% та 16% відповідно, патологія щитовидної залози - у 22,2% та 24% відповідно. Перебіг вагітності ускладнився: ранніми токсикозами у 14,8% жінок I групи та в 12% - II групи; пізніми токсикозами - в 33,% та в 32 % відповідно; загрозою передчасних пологів - в 11,1% жінок першої групи, та в 12% - другої групи; анемією вагітних - в 33,3% та 32% відповідно.

У результаті проведених досліджень з'ясовано, що в жінок I групи вже у 24 тижні вагітності значно підвищується рівень гідроперекісів ліпідів (1,45 0,01 мкмоль/мл ер.) та малонового діальдегіду в еритроцитах (127,5 3,5 мкмоль/мл ер.). А в обстежених II групи їх вміст достовірно не змінювався ($p>0,05$). Значне підвищення вмісту продуктів ПОЛ у вагітних I групи вказує на прояви антиоксидантної недостатності та необхідність проведення заходів по ліквідації надмірної реакції вільнорадикального окиснення ліпідів при лікуванні ПД. Разом з тим, у відповідь на активацію процесів ПОЛ рівень оновленого глутатіону в еритроцитах у жінок I групи не зростав (34,6 1,2 мкмоль/мл ер.) ($p<0,001$), а в II групі - підвищувався (37,6 1,1 мкмоль/мл ер.) ($p<0,05$). Це вказує на активацію АОЗ крові в обстежених II групи та більш високий рівень адаптації материнського організму.

Ще більша інтенсифікація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів мала місце в жінок I групи напередодні пологів (у 34 тижні вагітності). Так рівень гідроперекисів ліпідів склав 1,54 0,02 мкмоль/мл ер.($p<0,001$), малонового диальдегіду - 138,8 3,8 мкмоль/мл ер. ($p<0,05$). В той же час вміст глутатіону та глутатіон-пероксидази знижувався (33,1 1,3 мкмоль/мл ер. і 22,6 1,1 мкмоль/мл ер.). Це вказує на виснаження антиоксидантної системи захисту крові. Про це свідчать і дані літератури. Виснаження механізмів АОЗ характерне для стану хронічної гіпоксії 2,8. Перша реакція на гіпоксію - підвищення активності ферментів АОЗ, але в умовах тривалого гіпоксичного впливу відбувається їх надмірна витрата. Так як гіпоксія приводить до енергетичного дефіциту, то синтетичні процеси в організмі матері сповільнюються, поновлення концентрації ферментів АОЗ не відбувається 2, 8, 9 . Разом з тим, у обстежених II групи в 34 тижні вагітності спостерігалося підвищення рівня глутатіону (37,6 1,1 мкмоль/мл ер.) та глутатіон-пероксидази (26,2 1,0 мкмоль/мл ер.) в еритроцитах. Це свідчить про активацію АОЗ.

У результаті проведених досліджень з'ясовано, що вищезазначені лікувальні заходи здійснювали певний вплив на показники системи ПОЛ і АОЗ плода, що підтверджує дані літератури про тісний зв'язок метаболічних процесів материнського організму та плода. Так, вміст гідроперекисів ліпідів був значно вищий у новонароджених від матерів I групи - 1,45 0,03 мкмоль/мл ер. і 1,39 0,04 мкмоль/мл ер. - в II групі ($p<0,001$). При цьому рівень малонового диальдегіду суттєво не відрізнявся ($p>0,05$). Підвищення вмісту продуктів ПОЛ у новонароджених II групи супроводжувалося активацією антиоксидантної системи. Про це свідчить більш високий рівень глутатіону в еритроцитах (37,2 1,3 мкмоль/мл ер.), $p<0,02$ та активація ферменту глутатіон-пероксидази (32,6 1,1 мкмоль/мл ер.). Активність ферментів в крові новонароджених I групи суттєво не підвищувалась ($p>0,05$).

Все це суттєво впливало на перебіг пологів та стан плоду. Під впливом комплексної терапії з використанням Тівортину рідше спостерігалися ускладнення в пологах, такі як несвоєчасний вилив навколоплідних вод ($p<0,05$), слабкість пологової діяльності ($p<0,05$), кровотечі ($p<0,05$), післяпологові септичні ускладнення ($p<0,05$). Все це приводило до зменшення кількості оперативних втручань у пологах у двічі. Перебіг

післяпологового періоду в обстежених ІІ групи був більш сприятливий. Частота післяпологових ускладнень була достовірно меншою.

Захисна дія Тівортину на міокард плода дозволила створити оптимальні умови для його життєздатності в пологах при значному зниженні матково-плацентарного кровообігу. Про це свідчать дані по вивченню стану новонароджених. Так, з оцінкою за шкалою Апгар 7-8 балів народилося 64,0 6,8% дітей І групи проти 88,0 4,6% дітей ІІ групи ($p<0,01$). Асфіксія новонароджених відмічалась в 36,0 6,8% дітей І групи та 12,0 4,6% дітей ІІ групи ($p<0,001$). Разом з тим, структура маси тіла новонароджених від матерів, які отримували різний комплекс лікувально-профілактичних заходів, в різних групах суттєво не відрізнялась ($p>0,05$). І складала в середньому 3154 г.

Висновки

1. У новонароджених від жінок, вагітність яких ускладнилася розвитком ПД, має місце інтенсифікація процесів ПОЛ та виснаження системи АОЗ.

2. Використання Тівортину в комплексі лікувально-профілактичних заходів у жінок з ПД приводить до зниження вмісту продуктів ПОЛ в крові, активації АОЗ, покращанню стану плода та новонародженого, зниженню частоти ускладнень в пологах.

Перспективи подальших досліджень

Своєчасна діагностика та лікування ПД є перспективним напрямком в галузі акушерства, так як надає можливість попередити перинатальну захворюваність та смертність, знизити частоту акушерської патології.

Література. 1. Багрова Г.Н. Особенности плацентарной дисфункции при моноплодной беременности / Г.Н.Багрова/ / Зб. наук. пр. Акт. проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. - Київ-Луганск, 2010. - вип. 20. - с.5-11. 2.Воробйова І.І. Стан системи ПОЛ/АОСЗ та деякі показники імунітету у вагітних жінок з невиношуванням / І.І.Воробйова, О.В.Шамаєва, Н.Я. Скрипниченко та інші// Зб. наук. пр. Асоц. Акуш.-гінекол. України. - К.2011. - с.107- 110. 3.Грищенко В.И. Некоторые аспекты антенатальной охраны плода у беременных с резус-конфликтом /В.И.Грищенко, Ю.С. Паращук, И.В. Калиновская // Зб. наук. пр. Асом.акуш.-гінекол. України. - К., 2010. - с.451-453. 4.Зарубина Е.Н. Современные подходы к лечению хронической плацентарной недостаточности./ Е.Н.Зарубина, О.А. Бермишева, А.А. Смирнова // Проблемы репродукции. - Москва, 2005. - №5. - с.61-63. 5.Маринчина І.М. Акушерські та перинатальні ускладнення при плацентарній формі дисфункції плаценти / І.М. Маринчина, О.В. Кравченко// Зб. наук. пр. Акт. проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. - Київ-Луганск, 2010. - вип. 20. - с.53-57. 6.Мурашко Л.Е. Перинатальные исходы при плацентарной недостаточности / Л.Е. Мурашко, Ф.С. Бадоева, Г.У. Асымбекова, С.В. Павлович // Акуш. и гинекол. - Москва, 2007.-№4.-с.43-45. 7.Радзинский В.Е. Биохимия плацентарной недостаточности /В.Е.Радзинский. М:РУДН. - 2002. - 170 с. 8.Сидорова И.С., Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. - Москва: Знание.-2006.-126 с. 9.Сидорова И.С., Выраженность процессов перекисного окисления липидов и состояния механизмов антиоксидантной защиты у новорожденных при различных способах интранатальной коррекции фетоплацентарной недостаточности/ И.С. Сидорова, В.А. Борсель, А.Б. Эдокова, И.Г. Коган, В.Г. Башкатова, О.С. Данилова // Проблемы репродукции. - 2005. - №5. - С. 35-39. 10.Сухих Г.Т. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии / Г.Т. Сухих, Е.М. Вихляева, Л.В.Ванько и соавт.// Акуш. и гинекол. - 2011. - №5. - с.3-7.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ АНТЕНАТАЛЬНОЙ ОХРАНЫ ПЛОДА У БЕРЕМЕННЫХ С ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

С.Е. Косилова

Резюме. Вопросы охраны здоровья матери и плода занимают ведущее место в современном акушерстве. Большое практическое значение имеет своевременная диагностика и лечение нарушений в системе мать-плацента-плод. Для оценки степени нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов у матери и плода изучали интенсивность процессов пероксидации и возможности антиоксидантной системы защиты на фоне различных способов лечения плацентарной дисфункции установлено, что применение препарата Тивортин совместно с базисной терапией плацентарной дисфункции способствует активации антиоксидантной системы, улучшению состояния плода и новорожденного.

Ключевые слова: беременность, плацентарная дисфункция, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, новорожденные.

CERTAIN ASPECTS OF ANTENATAL PROTECTION OF THE FETUS IN THE PREGNANT WITH PLACENTAL DYSFUNCTION

S.Y.Kosilova

Abstract. The questions of health protection of mother and fetus rank high in modern obstetrics. Up-to-date diagnostics and treatment of disorders of the mother-placenta-fetus system are of great practical value. With the aim to estimate the degree of disorders of compensatory-adaptation mechanisms in mother and fetus, the intensity of the processes of peroxidation and possibility of the antioxidant system were studied against a back ground of various methods of treatment of placental dysfunction. The administration of the drug Tivortin in combination with basic therapy of placental dysfunction was found to promote activation of the antioxidant system, improvement of condition of the fetus and newborn.

Key words: pregnancy, placental dysfunction, lipid peroxide oxidation, antioxidant system, newborns.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.78-80.

Надійшла до редакції 21.02.2015
Рецензент – проф. О.В. Кравченко
© С.Є. Косілова, 2015

УДК 616.14-006.55-036.1-08-055.2

С.Є. Косілова

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ЛІКУВАННЯ АДЕНОМІОЗУ В ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ

Ключові слова: *внутрішній ендометріоз, репродуктивна функція, гормональний статус.*

Резюме. *Внутрішній ендометріоз є однією з найбільш поширених і тяжких патологій жінок репродуктивного віку, частота якої щороку зростає на 6-10%. Довготривалий перебіг захворювання, значний больовий синдром, порушення менструальної та репродуктивної функції призводять до порушення працездатності та якості життя жінок. Дана патологія супроводжується порушенням ритму секреції та концентрації в сироватці крові гонадотропних і статевих гормонів. Комплексна патогенетична терапія сприяє стійкій корекції гормонального статусу, тривалому позитивному клінічному ефекту.*

Вступ

На теперішній час геніальний ендометріоз є однією з найбільш поширених і тяжких патологій жінок репродуктивного віку [1, 3, 4, 8]. Згідно даних світової літератури, генітальний ендометріоз вражає 12 - 50% жінок. Щороку частота виявлення даної патології зростає на 6 - 10%, що пов'язано з використанням сучасних методів діагностики [1, 2, 3, 5]. Застосування таких методів, як гістероскопія і лапароскопія, дозволяє діагностувати ендометріоз на ранніх етапах розвитку. Важливо зазначити, що дане захворювання необхідно розглядати не тільки як медичну, але і як соціальну проблему. Довготривалий, стійкий перебіг захворювання, порушення менструального циклу(40 - 44%), поєднання з гіперпластичними процесами (20 - 50%), значний больовий синдром призводять до порушення працездатності та якості життя жінок. Неплідність при ендометріозі складає 20 - 50% і обумовлена гормональними порушеннями та функціональними змінами в органах малого таза[1, 2, 3, 5, 7].

Крім того, частота невиношування в цих пацієнток складає 75%. Провідна роль у ґенезі невиношування вагітності належить гормональній дисфункції, обумовленій прегравідарною недостатністю лютеїнової фази циклу, низькими показниками прогестерону та інших гормонів вагітності, порушенням функції ендометрію [2, 3, 4, 7, 9].

Актуальність даної проблеми обумовлена тим, що незважаючи на значну кількість досліджень, все ще залишається багато дискусійних аспектів етіології та патогенезу, відсутні чіткі принципи лікування [7, 8, 9, 10]. Все більш актуальним стає питання визначення оптимальних заходів лікування, які б дозволили скоротити їх тривалість і вартість, отримати позитивний клінічний ефект [2, 3, 6, 10]. Вдосконалення лікування аденоміозу дозволить зберегти репродуктивну функцію, покращити якість життя даної категорії пацієнток.

Мета дослідження

Вивчити стан гормонального статусу, його кореляція з клінічними проявами та розробка ефективного лікування жінок з аденоміозом з метою покращання якості їх життя.

Матеріал і методи

Обстежено 58 жінок репродуктивного віку з аденоміозом, які були розподілені на 2 групи. До I групи увійшло 30 хворих, які отримували мікронізований прогестерон (лютеїн) по 50 мг двічі на день інтравагінально з 11 по 25 день циклу, 9 місяців. Лютеїну зручна у використанні, характеризується високою біодоступністю та відсутністю гепатотоксичності.

До II групи - 28 пацієнток, яким уводили агоніст гонадотропін-релізинг-гормону (декапептил) по 3,75 мг внутрішньом'язево один раз на чотири тижні, протягом 3 місяців. Так як жінки важко переносили препарат, то від повторного курсу лікування вони відмовлялися.

Контрольну групу склали 20 здорових жінок. Контрольне обстеження проводилося через 6 і 12 місяців.

Усім пацієнткам проводилося загально-клінічне, гормональне, ультразвукове дослідження органів малого тазу, гістероскопія. Оцінка гормонального гомеостазу проводилася за визначенням концентрації гонадотропних та стероїдних гормонів імуноферментним методом: фолікулостимулюючого (ФСГ), лютеінізуючого (ЛГ) пролактину (ПРЛ), естрадіолу (Е2), прогестерону (П).

© *С.Є. Косілова, 2015*

Обговорення результатів дослідження

Середній вік обстежених у досліджуваних групах склав 32,3±2,6 роки, у контрольній - 27,6±2,1 роки. Середній вік настання менархе становив 12,5±1,1 роки. Середня тривалість захворювання ендометріозом в обох групах коливалась від 3 до 4 років. Одним з найчастіших клінічних проявів аденоміозу були: порушення менструального циклу (80,0% в I групі і 78,34% в II групі), больовий синдром (60% в I групі і 60,7% в II групі), безплідність (50% в обох групах). Визначені прояви захворювання підтверджують данні літературни [1, 2, 3, 6, 8]. При дослідженні гормонального гомеостазу жінок з аденоміозом спостерігалося порушення як гіпофізарної ланки регуляції стероїдогенезу, так і гормональної функції яєчників. Рівень ФСГ в I фазу циклу був достовірно вищим у жінок з аденоміозом порівняно з контролем: 10,2±2,2 МО/л у II групі, проти 6,3±0,7 МО/л у здорових ($p<0,05$). У першій групі - на верхній межі норми. В середині менструального циклу концентрація ФСГ в обох групах не відрізнялася від показників контрольної групи. Проте у здорових жінок концентрація ФСГ в динаміці спостереження збільшилась у 2,3 раза, а у жінок з аденоміозом - лише в 1,3 раза, що відповідає літературним даним [2, 3, 5, 6, 7]. Концентрація ЛГ у пацієнток з аденоміозом в I фазу циклу також була достовірно вищою за норму: 12,6±1,2 МО/л у I групі, 12,8±2,8 МО/л у II групі, проти 7,3±0,9 МО/л в контрольній групі ($p<0,05$). На 14-й та 21-й дні менструального циклу рівень секреції ЛГ у жінок з аденоміозом не відрізнявся від показників контрольної групи.

Концентрація пролактину у хворих на аденоміоз наближалася до верхньої межі норми: 20,1±3,4 нг/мл та 22,8±6,1 нг/мл, відповідно в I та II групі, а в контрольній групі - 13,6±2,6 нг/мл.

Рівень естрадіолу в жінок з аденоміозом достовірно не відрізнявся від показників контрольної групи: 69,83±12,17 нг/л та 71,26±11,43 нг/л, відповідно в I та II групі. Але цей рівень утримувався протягом усього циклу. Це приводило до затримки розвитку фолікула і гіпоестрогенії. Ці результати підтверджуються даними літератури [3, 6, 7, 8, 9].

Кількість прогестерону в пацієнток з аденоміозом була достовірно нижчою за норму: 20,6±3,5 н моль/л в I групі, 19,9±4,9 н моль/л в II групі, 38,5±4,9 н моль/л - в контрольній ($p<0,05$). Це може призводити до порушення секреторної трансформації ендометрія та підготовки останнього до імплантації плідного яйця [2, 5, 6, 7].

Вище зазначені дані свідчать про необхідність проведення гормональної корекції.

Через 6 місяців після застосування терапії в пацієнток з аденоміозом спостерігалося значне зменшення клінічних проявів захворювання і нормалізація більшості гормональних показників та характеру їх секреції. Так, рівень ФСГ в I групі становив 8,18±1,23 МО/л, а в II групі - 8,61±2,36 МО/л. Середні показники концентрації ЛГ I групі були 10,2±1,2 МО/л, в II групі - 10,6±1,1 МО/л. Концентрація естрадіолу в крові обстежених груп після лікування відповідала показникам контрольної групи. Спостерігалося покращання секреції цього гормону впродовж менструального циклу. Показники пролактину достовірно не змінилися в обох групах.

Клінічна ефективність терапії в обох групах проявлялася зменшенням больового синдрому до 15,8% в I групі і до 17,5% - в II групі, порушення менструального циклу до 13,3% і 14,3% відповідно в перший і другій групах. Констатовано по 3 випадки вагітності в кожній групі. Проте, через 12 місяців у 8 (28,5%) пацієнток II групи відновилися прояви дисменореї, у 6 (21,4%) відновилися маткові кровотечі. Констатовано ще 4 випадки вагітності у жінок I групи. У пацієнток II групи вагітності не було.

Гормональне дослідження через 12 місяців виявило у жінок II групи піки ЛГ до 28,23±11,12 МО/л, достовірне зниження рівня прогестерону в другу фазу циклу до 20,6±3,5 н моль/л. У пацієнток I групи кількість прогестерону достовірно не відрізнялася від контрольних показників ($p<0,05$). Під час ультразвукового дослідження встановлена відсутність ендометріоїдних гетеротопій у 21 (70%) пацієнтки I групи і лише у 9 (32,14%) - II групи.

Перспективи подальших досліджень

Перспективним напрямком є дослідження віддалених результатів запропонованого методу лікування аденоміозу та можливість реалізації репродуктивної функції.

Висновки

1.При наявності аденоміозу визначаються зміни гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової регуляції менструальної та репродуктивної функції жінок, що потребує гормональної корекції.

2.Призначення мікронізованого прогестерону (препарату лютеїну) або декапентилу сприяє корекції розладів менструальної функції.

3.Разом з тим, лікування аденоміозу вимагає більш тривалого і нешкідливого для пацієнток терміну лікування, що можливе при застосуванні препарату лютеїну.

4.При тривалому використанні препарату

лютеїну спостерігається стійка корекція гормонального статусу, тривалий клінічний ефект на відміну від короткочасного використання декапептилу.

Література.1.Баскаков В.П. Эндометриоидная болезнь / В.П.Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф.Кира. - СПб.: Издательство н-л., 2002. - 452с. 2.Венцківська І.Б. Диференційний підхід до лікування аденоміозу у жінок репродуктивного віку / І.Б. Венцківська, Л.П.Кузьмук: Зб. наук. пр. Асоц. акушер-гінекол. України. - К., 2011. - с.74-77. 3.Вовк І.Б. Зміни гормонального статусу у жінок з генітальним ендометріозом в динаміці лікування / І.Б.Вовк, З.Б.Хомінська, О.В.Трохимович, Н.Ф.Захаренко: Зб. наук. пр. Асоц. акушер-гінекол. України. - К., 2011. - с.100-104.4.Громова А.М. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок після комбінованого лікування ендометріозу / А.М. Громова, С.В.Байдо, Л.А. Несторенко та інші: Зб. наук. пр. Асоц. акушер-гінекол. України. - К., 2009. - с.200-203. 5.Дубосарская З.М. Репродуктивное здоровье женщины после комплексного лечения генитального эндометриоза / З.М.Дубосарская, Л.И.Падалко, А.Н. Пузий, Н.К. Ширинкина: Зб. наук. пр. Асоц. акушер-гінекол. України. - К., 2010. - с.543-547. 6.Лимар Л.Е. Наш досвід застосування Бусерину в комплексній терапії ендометріозу / Л.Е. Лимар, Л.М. Маланчук, Н.А.Лимар та інші: Зб. наук. пр. Асоц. акушер-гінекол. України. - К., 2010. - с.354-356. 7.Татарчук Т.Ф. Проблеми эндометриоза в аспекте прегравидарной подготовки / Т.Ф. Татарчук, Н.Ф. Захаренко, В.П.Ковбасий // Репродуктивное здоровье женщины. - 2008. - №3. - с.13-16. 8.Эндометриозы / Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. - М.,Медицина. - 2006. - 411с. 9.Bulun S.E. Endometriosis. / S.E.Bulun / N Engl J. Med. - 2009. №369. - P.268-279. 10.Farguhar C. Endometriosis. / C. Farguhar //Brit.Med.J/ - 2007. - Vol 334,№ 7587. - P.249-253.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМИОЗА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

С.Е. Косилова

Резюме. Внутренний эндометриоз является одной из наиболее распространенных и тяжелых патологий женского репродуктивного возраста, частота которой ежегодно увеличивается на 6-10%. Длительное течение заболевания, выраженный болевой синдром, нарушение менструальной и репродуктивной функции приводят к нарушению трудоспособности и качества жизни женщины. Данная патология сопровождается нарушением ритма секреции и концентрации в сыворотке крови гонадотропных и половых гормонов. Комплексная патогенетическая терапия способствует стойкой коррекции гормонального статуса, длительному положительному клиническому эффекту.

Ключевые слова: внутренний эндометриоз, репродуктивная функция, гормональный статус.

CLINICAL EXPERIENCE OF TREATMENT OF ADENOMYOSIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

S.Y. Kosilova

Abstract. Internal endometriosis is one of the most spread and severe pathologies of the female reproductive age, which frequency increases 6-10% every year. A long course of the disease, pronounced pain syndrome, disorders of the menstrual and reproductive functions result in disorders of ability to work and the life quality of a woman. This pathology is accompanied by rhythmic disorders of secretion and concentration of gonadotropic and sex hormones in the blood. Complex pathogenetic therapy promotes a stable correction of hormonal status, and long positive clinical effect.

Key words: internal endometriosis, reproductive function, hormonal status.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.81-83.

Надійшла до редакції 25.02.2015
Рецензент – проф.О.В. Кравченко
© С.Є. Косілова, 2015

УДК 612.313: 616.31 - 008.1:616.72 - 002 - 053.2

В.М. Кулигіна,

О.Ю. Пилипюк

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

ПОКАЗНИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ ШВИДКОСТІ СЛИНОВИДІЛЕННЯ, РН-РОТОВОЇ РІДИНИ І СТАНУ КИСЛОТНО-ЛУЖНОЇ РІВНОВАГИ В ДІТЕЙ З ЮВЕНІЛЬНИМ РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ

Ключові слова: *карієс зубів, ювенільний ревматоїдний артрит, швидкість слиновиділення, кислотно-лужна рівновага.*

Резюме. *Проведено вивчення швидкості слиновиділення, рН ротової рідини і показників стану кислотно-лужної рівноваги в порожнині рота (амплітуди сахарозного і карбамідного рН-тестів та часу змін рН) у 55-ти дітей із ювенільним ревматоїдним артритом другого дитинства та підлітків, і 52-х однолітків аналогічного вікового періоду. Встановлено, що в дітей із ювенільним ревматоїдним артритом на фоні порушення слиновиділення і екологічного балансу середовища порожнини рота має місце дестабілізація систем регуляції кислотно-основної рівноваги. Вона проявляється суттєвим підвищенням кислотопродукуючої мікрофлори та послабленням факторів повільно реагуючих компонентів регуляції.*

Вступ

Однією з актуальних проблем сучасної стоматології є вивчення взаємозв'язку стоматологічних захворювань і стану внутрішніх органів і систем. Спостереження та дослідження останніх десятиліть показали, що в організмі людини немає ні жодного системного порушення, яке в тій чи іншій мірі не відображалося би на стан порожнини рота [8].

Взаємозв'язок та взаємний вплив стоматологічних захворювань і автоімунних уражень організму, зокрема ревматоїдного артриту, відзначали вітчизняні автори [3, 4]. Особливого значення набуває це питання у дітей при розвитку ювенільного ревматоїдного артриту, що обумовлено порушенням фосфорно-кальцієвого обміну та підсиленим виведенням кальцію з організму внаслідок тривалого прийому протизапальних засобів та глюкокортикостероїдів [1].

Активність ротової мікрофлори є одним з важливих етіологічних чинників карієсу зубів. Безпосередню участь в процесі демінералізації емалі зубів приймають органічні кислоти, які продукують кислотоутворюючі мікроорганізми зубної бляшки із сахарози [9], тому вони є карієсогенними. Уреазопозитивна мікрофлора зубної бляшки сприяє розщепленню сечовини та інших азотовмісних сполук до аміаку і води [7]. Поряд з цим, продукуючи протеази і ендотоксини, дана мікрофлора є парадонтопатогенною.

Під дією сахарози відбувається зсув реакції змішаної слини у бік ацидозу з повільним відновленням ротової рН (сахарозна крива Стефана), в той час під дією сечовини - зсув у бік алкалозу з більш швидкою нормалізацією рН середовища (карбамідна крива) [5]. Отже, стан кислотно-лужної рівноваги визначений за допомогою сахарозного та карбамідного рН-тестів є непрямим свідченням пропорції ацидогенної і алкалогенної мікрофлори у порожнині рота, що дає можливість проведення цілеспрямованої профілактики. Проте, питанням використання простих, доступних та інформативних методів і біоматеріалів для цього дослідження приділяється недостатньо уваги.

Мета дослідження

Визначити швидкість слиновиділення, рН-ротової рідини та стану кислотно-лужної рівноваги в порожнині рота за показниками сахарозного та карбамідного рН-тестів у дітей з ЮРА.

Матеріали і методи

Для реалізації поставленої мети проведено обстеження 55-и дітей основної групи з ювенільним ревматоїдним артритом, що знаходилися на стаціонарному лікуванні у Вінницькій обласній дитячий клінічній лікарні і 52-х практично здорових дітей групи контролю. Усі обстежені діти були поділені на дві групи за класифікацією Берзіня В.І. [2]: 29 основної та 25 дітей контрольної склали групу другого дитинства (8-12 років); відповідно 26 і 27 дітей - підліткового віку (13-16 років).

Ротову рідину для дослідження збирали протягом 15 хв після полоскання порожнини рота дистильованою водою без стимуляції слиновиділення. Швидкість слиновиділення за певний

© В.М. Кулигіна, О.Ю. Пилипюк, 2015

відрізок часу визначали за формулою: Шс=V/T, де Шс - швидкість слиновиділення (у мл/хв.), V - об'єм виділеної слини (в мл), Т - час забору слини (у хвилинах).

Стан кислотно-основної рівноваги в порожнині рота оцінювали за допомогою найбільш інформативного водневого показника (pH). При цьому визначали pH змішаної слини, використовували сахарозний і карбамідний pH-тести. Визначення pH ротової рідини проводили за допомогою тесту Saliva Check. Підлітки спльовували ротову рідину в пеніцилінові пляшечки протягом 5 хвилин. Тест-полоски із лабораторного тесту Saliva Check для визначення pH занурювали в ємкість з ротовою рідиною на 10 секунд, а потім порівнювали колір тест-полосок із таблицею з комплекта.

Для оцінки кислотно-основної рівноваги в порожнині рота використовували сахарозний і карбамідний pH-тести [7].

Тестову сахарозну криву (криву Стефана) у змішаній слині отримували після полоскання порожнини рота 15 мл 47% розчином сахарози протягом 15 сек. При цьому pH визначали кожні 5 хв протягом півгодини після стимуляції сахарозою. Її амплітуда характеризує сумарну активність кислотопродукуючої мікрофлори в порожнині рота.

Карбамідну криву pH отримували у обстежених після аналогічного полоскання ними порожнини рота 15 мл 8% розчином карбаміду і визначення pH кожні 5 хв протягом півгодини. Амплітуда цієї кривої пропорційна активності в порожнині рота уреазопозитивній (переважно протеолітичній) мікрофлорі, перетворюючої сечовину до кінцевого продукту - аміаку.

Сахарозний і карбамідний pH-тести дозволяють безпосередньо в порожнині рота комплексно опосередковано оцінити як метаболічну активність мікрофлори, так і можливості системи регуляції кислотно-основної рівноваги. Ці тести проводили в різні дні дослідження для мінімалізації аналітичної помилки: в 1-й день - сахарозний тест, а на наступний - карбамідний. Розраховували амплітуди тестових кривих pH:

Ас = pH1 - pH min,

Ак = pH max - pH1,

де Ас - амплітуда тестової сахарозної кривої;

Ак - амплітуда тестової карбамідної кривої;

pH1 - початкове значення pH (до стимуляції)

pHmin - мінімальне значення pH в тестовій кривій;

pHmax - максимальне значення pH в тестовій кривій.

Крім того, визначали різницю амплітуд тестових ацидотичних і алкалотичних кривих (показник R) та тривалість періоду змін pH карбамідної та сахарозної кривої, що свідчили про стан швидко- та повільнореагуючих систем регуляції кислотно-лужної рівноваги у порожнині рота.

Достовірність отриманих результатів оцінювали за критерієм Ст'юдента. Статистичне обчислення матеріалів проводили відповідно до рекомендацій [6].

Обговорення результатів дослідження

Показники дослідження швидкості салівації, pH ротової рідини та стану кислотно-лужної рівноваги в порожнині рота дітей групи контролю та пацієнтів з ЮРА наведені в таблиці.

З наведених у таблиці даних видно погіршення переважної більшості констант, які визначають стан біологічного середовища порожнини рота у дітей з ЮРА порівняно з такими контрольної групи. Крім того, за окремими складовими відзначені показники у дітей другого дитинства та підліткового віку різнились між собою.

Аналіз основного показника ротової порожнини - pH виявив, що середньостатистичне значення концентрації H+ у змішаній слині обстежених дітей основної та контрольної груп коливались у незначних межах та знаходились на рівні норми та нижньої межі норми. Проте 65,5 % дітей другого дитинства з ЮРА та 61,5 % підліткового віку мали слабко кислу реакцію змішаної слини, а статистична обробка даних виявила достовірні відмінності показників відносно контрольної групи. Так, водневий показник у дітей віком 8-12 років, хворих на ЮРА, склав 6,582±0,061 (проти 6,92±0,056), у підлітковому віці - 6,503±0041 (проти 6,844±0,05) з високим ступенем імовірності різниці відносно здорових однолітків контрольної групи (99,9 %). Можна припустити, що такі зміни pH ротової рідини, негативно впливають на обмінні процеси у твердих тканинах зубів, змінюючи властивості біологічного середовища у дітей з ЮРА, що підтверджено клінічними дослідженнями.

Фізико-хімічні дослідження ротової рідини залежать від кількості слини, яка виділяється слинними залозами. Статистичний аналіз швидкості салівації виявив незначний діапазон коливань даного показника як у дітей основної групи, так і у здорових дітей контрольної групи. Однак у всіх досліджених результат швидкості виділення слини у дітей з ЮРА були достовірно нижчими ніж у здорових однолітків групи контролю (достовірність розбіжностей - 95 %). При оцінці даного тесту виявлена стійка тенденція до достовірного зменшення показника при збільшені віку дітей з ЮРА та зворотну залежність у здорових дітей ідентичного вікового періоду. Так, у дітей із

Таблиця

Результати дослідження швидкості слиновиділення, pH ротової рідини та стану кислотно-лужної рівноваги порожнини рота в дітей з ЮРА та осіб контрольної групи

Показники, їх значення	Діти 8-12 років		Діти 13-16 років	
	діти з ЮРА, (n=29)	контрольна група, (n=25)	діти з ЮРА, (n=26)	контрольна група, (n=27)
Швидкість слиновиділення (в мл/хв.)	0,44±0,011	0,474±0,012	0,427±0,017	0,498±0,015
p	p<0,05		p<0,05	
pH ротової рідини	6,582±0,061	6,92±0,056	6,503±0,041	6,844±0,05
p	p<0,001		p<0,001	
Амплітуда сахарозної кривої	0,848±0,022	0,612±0,021	0,769±0,023	0,578±0,026
p	p<0,001		p<0,001	
T, тривалість періоду змін pH, хв.	52,758±0,637	44,2±0,64	50,654±0,796	43,074±0,52
p	p<0,001		p<0,001	
Амплітуда карбамідної кривої	0,497±0,018	0,528±0,022	0,519±0,0192	0,493±0,018
p	p>0,05		p>0,05	
T, тривалість періоду змін pH, хв.	14,862±0,261	14,16±0,427	15,308±0,302	14,852±0,286
p	p>0,05		p>0,05	

Примітка: p – достовірність різниці показників між дітьми з ЮРА та контрольною групою

ювенільним ревматоїдним артритом віком 8-12 років швидкість слиновиділення склала 0,44±0,011 мл/хв, 13-16 років - 0,427±0,017 мл/хв, а у здорових однолітків - відповідно 0,474±0,012 мл/хв і 0,498±0,015 мл/хв Імовірно, що достовірне зниження салівації у дітей з ЮРА сприяє погіршенню фізіологічного очищення ротової порожнини від залишків їжі, мікроорганізмів і продуктів їх розпаду, і, як наслідок, утворення зубної бляшки та розвиток каріозного ураження зубів.

Для об'єктивної оцінки стану порожнини рота були використані показники pH при сахарозному та карбамідному навантажені. При аналізі отриманих результатів виявлено широкий діапазон коливань основних показників pH-тестів, що свідчило про різну направленість змін кислотно-лужного балансу у дітей з ЮРА. На відміну від них, у здорових однолітків контрольної групи значення амплітуд тестових сахарозних і карбамідних кривих pH, а також їх співвідношення, вказували на нормальний стан кислотно-лужної рівноваги в порожнині рота.

При обстеженні основної групи дітей з ЮРА виявлено суттєвий дестабілізуючий вплив сахарозного навантаження на кислотно-лужний стан порожнини рота. Так, амплітуда кривої Стефана у хворих дітей другого дитинства перевищувала таку контрольної групи на 27,8 %, у хворих підлітків - на 24,8 % з високим ступенем розбіжності значень (99,9 %), що підтверджує зсув pH середовища в бік ацидозу. Разом з тим середньостатистичне значення амплітуди карбамідної кривої у дітей з ЮРА віком 8-12 років були лише на 5,1 % нижчими, ніж у здорових дітей аналогічного вікового періоду, а у віці 13-16 років - на 5 % вище з недостатнім ступенем розбіжності показників, допустимих у медичних дослідженнях (p>0,05). Різниця у пропорції абсолютних величин амплітуд ацидогенної та алкалогенної кривої у хворих дітей другого дитинства склала -0,351, підліткового віку -0,25, у однолітків контрольної групи - відповідно -0,084 і -0,085.

Отже, аналізуючи отримані результати слід зазначити, що у дітей з ЮРА має місце дестабілізація кислотно-лужної рівноваги за типом функціонального ацидозу. За даними В.А. Румянцева [7] - це обумовлено високою сумарною активністю кислотопродукуючої мікрофлори порожнини рота та недостатністю механізмів забезпечення підтримки фізіологічного рівня pH змішаної слини.

Об'єктивним критерієм стану регуляції кислотно-лужного балансу у порожнині рота є показник тривалості періоду змін pH під дією сахарозного та карбамідного навантаження. Встановлено, що час повернення до фізіологічної норми

кривої Стефана у дітей контрольної групи склав - 44,2±0,64 хв у віковому періоді 8-12 років і 43,074± 0,52 хв - 13-16 років. В той самий час у дітей з ЮРА тривалість сахарозної кривої була достовірно більше і склала відповідно 52,758± 0,637 і 50,654±0,796 хвилин ($p<0,001$). Збільшення часу pH сахарозної кривої до вихідного рівня на 16,2% і 14%, на наш погляд, обумовлено зниженням компенсаторно-пристосувальних механізмів кислотно-лужної рівноваги порожнин рота та переважанням повільно реагуючих компонентів системи.

При карбамідному навантажені не спостерігали зазначеної закономірності. Деяке підвищення показника тривалості змін pH алкалотичної кривої було не достовірним ($p>0,05$). Динаміка змін pH слини при карбамідному навантажені свідчило про відсутність порушень захисних механізмів швидко реагуючих буферних систем порожнини рота.

Висновки

1.Визначення швидкості слиновиділення, водневого показника ротової рідини і pH-тестів (сахарозного і карбамідного) дозволило виявити гомеостатичні зсуви у біологічній системі порожнини рота дітей з ЮРА.

2.Встановлено достовірне зниження швидкості салівації у дітей другого дитинства та підлітків з ЮРА порівняно зі здоровими однолітками контрольної групи ($p<0,05$), що свідчило про погіршення процесів самоочищення ротової порожнини та можливі зміни фізико-хімічних властивостей ротової рідини.

3.Встановлені слабко кисла реакція змішаної слини у дітей з ЮРА та достовірні відмінності концентрації водневих іонів у порожнині рота відносно груп контролю ($p<0,001$) вказували на негативні зміни біологічного середовища, які можуть впливати на стан обмінних процесів в емалі, що призводить до розвитку карієсу зубів.

4.У дітей з ЮРА за показниками сахарозного і карбамідного pH-тестів встановлено локальне порушення кислотно-лужного балансу у порожнині рота за типом функціонального ацидозу, що обумовлено високою сумарною активністю кислотоутворюючої ротової мікрофлори, яка сприяє процесам демінералізації емалі зубів.

5.При ювенільному ревматоїдному артриті у дітей на фоні порушення слиновиділення і екологічного балансу середовища порожнини рота має місце дестабілізація систем регуляції кислотно-основної рівноваги. Вона проявляється суттєвим підвищенням кислотопродукуючої мікрофлори та послабленням факторів повільно реагуючих компонентів регуляції.

6.Використання pH-тестів дозволяє прогнозувати розвиток множинного ураження зубів карієзним процесом та оцінювати ефективність його лікування і профілактики.

Перспектива подальших досліджень

Вивчення ступеня піддатливості емалі зубів до дії кислот та ремінералізуючої здатності змішаної слини і їх значення у розвитку каріозного процесу у дітей з ЮРА.

Література. 1.Алексеева Е. И. Ювенильный артрит: возможности медикаментозного и немедикаментозного лечения на современном этапе / Е. И. Алексеева, Т. М. Бзарова // Лечащий врач. - 2011. - № 8. - С. 84-90. 2.Гігієна дітей та підлітків: підручник / В. І. Берзінь [та ін.]. - К.: Асканія. - 2008. - 340 с. 3.Гринин В.М. Особенности развития кариеса зубов и его осложнений у больных ревматоидным артритом / В. М. Гринин, А. А. Скворцова / / Российский стоматологический журнал. - 2011. - №2. - С. 17-19. 4.Гришкян А. Р. Особенности оказания терапевтической стоматологической помощи больным ревматоидным артритом: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.21 "Стоматологія" / А. Р. Гришкян. - Москва. - 2008. - С. 23. 5.Применение ксидифона в комплеке мер профилактики воспалительных заболеваний пародонта / Л. Н. Колобкова, И. В. Николаев. Е. В. Степанов, Е. О. Ландесман, О. В. Королева // Стоматология. - 2007. - № 2. - С. 24-28. 6.Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О. Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с. 7.Сравнительная оценка с помощью pH-тестов эффективности применения противомикробных средств в полости рта / В. А. Румянцев, М. В. Юсуфова, Н. В. Хютти, И. В. Москалева, Е. В. Слободина // Стоматология. - 2005. - № 4.- С. 4-7. 8.Савічук Н. О. Стоматологічне здоров'я дітей, методологічні підходи та критерії оцінки / Н. О. Савічук, О. В. Клітинська // Современная стосатология. - 2008. - №1. - С. 94-97. 9.Средства гигиены полости рта и их влияние на кариесрезистентность эмали зубов / Е. Н. Рябоконь, Л. В. Северин, Т. В. Баглык, Е. Н. Гладкая // СтоматологИнфо. - 2009. - № 6. - С. 46-51

ПОКАЗАТЕЛИ ИССЛЕДОВАНИЯ СКОРОСТИ СЛЮНООТДЕЛЕНИЯ, РН РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ И СОСТОЯНИЯ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО РАВНОВЕСИЯ У ДЕТЕЙ С ЮВЕНИЛЬНЫМ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

В.М. Кулыгина, А.Ю. Пилипюк

Резюме. Проведено изучение скорости слюноотделение, pH ротовой жидкости и показателей состояния кислотно-щелочного равновесия в полости рта (амплитуды сахарозного и карбамидного pH-тестов и времени изменений pH) у 55-ти детей с ювенильным ревматоидным артритом второго детства и подростков, и 52-х сверстников аналогичного возрастного периода. Установлено, что у детей с ювенильным ревматоидным артритом на фоне нарушения слюноотделения и экологического баланса среды полости рта имеет место дестабилизация систем регуляции кислотно-основного равновесия. Она проявляется существенным повышением кислотопродуцирующая микрофлоры и ослаблением факторов медленно реагирующих компонентов регуляции.

Ключевые слова: кариес зубов, ювенильный ревматоидный артрит, скорость слюноотделения, кислотно-щелочное равновесие.

INDICES FOR DETERMINING THE SALIVATION RATE, PH OF THE ORAL LIQUID, STATE OF THE ACID-BASE BALANCE IN THE CHILDREN WITH JUVENILE RHEUMATOID ARTHRITIS

V. M. Kulygina, O. Yu. Pylypiuk

Abstract. The rate of salivation, pH of the oral liquid and indices of the acid-base balance in the oral cavity (amplitude of the saccharose and carbamide pH-tests and time of pH changes) were determined for 55 children with juvenile rheumatoid arthritis of the second period of childhood and teenagers and for 52 age-mates of the similar age period. It was established that against salivation disorders and ecological balance of the oral environment the children with juvenile rheumatoid arthritis had destabilized regulation systems of the acid-base balance, manifested by considerable increase in the acid-producing microflora and decrease in the factors of slow-reacting regulation components.

Key words: dental caries, juvenile rheumatoid arthritis, salivation rate, acid-base balance.

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University,

Vinnitsa National Pirogov Memorial Medical University

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.84-88.

Надійшла до редакції 25.03.2015
Рецензент – проф.О.Б. Беліков
© В.М. Кулигіна, О.Ю. Пилипюк, 2015

УДК 617.711.002-008.87-08-035

О.П.Кучук,

О.А.Соловйова,

О.В.Горбачевський,

Л.Д.Куляк

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
Міська поліклініка №2, м. Чернівці

КОМБІНОВАНИЙ МЕТОД ЛІКУВАННЯ ДЕМОДЕКОЗНОГО БЛЕФАРОКОН'ЮНКТИВІТУ

Ключові слова: *хронічний блефарокон'юнктивіт, демодекс, комбінований метод лікування.*

Резюме. *У роботі представлено результати застосування нового комбінованого методу лікування хронічного демодекозного блефарокон'юнктивіту в 32 хворих (64 ока). Встановлено клінічну ефективність застосування даного методу в терапії хронічного блефарокон'юнктивіту, що викликаний кліщем Demodex.*

Вступ

Запалення вільних країв повік, що поєднується із запаленням слизової очного яблука, так званий блефарокон'юнктивіт, є найбільш розповсюдженим хронічним рецидивуючим захворюванням із періодами загострення - весна, осінь який тяжко піддається лікуванню [3].

Умовно-патогенний паразит - кліщ роду Demodex є найпоширенішою причиною блефарокон'юнктивітів, його знаходять у 39-88% хворих на хронічний блефарокон'юнктивіт. Також часто виявляють цього паразита в пацієнтів, що страждають на множинні халязіони, епісклерити та крайові кератити чи виразки рогівки [6].

Наразі ідентифіковано понад 140 видів демодекозних кліщів, котрі паразитують на шкірі різних тварин та людини. Слід зазначити, що кожен вид та підвид специфічний для свого господаря (у собак - Demodex canis, у котів - Demodex cati або Demodex gatoi, у великої рогатої худоби - Demodex bovis) [2, 6]. У людини розрізняють два підвиди демодекса: Demodex folliculorum hominis, що мешкає у волосяних фолікулах, а Demodex brevis - у сальних та мейбомієвих залозах, а також залозах Цейса.

Демодекс живиться секретом сальных залоз. Життєвий цикл розвитку триває 15 діб і складається з наступних фаз: яйце, личинка, німфа та статевозріла особина - імаго. Тривалий час кліщі зберігаються в рослинній олії та косметичних засобах. Медичний ефір знешкоджує паразита миттєво, медичний спирт - через 3-4 хв., а 10 % спиртовий розчин саліцилової кислоти - через 1 хвилину [2, 9].

Патогенез демодекозного блефарокон'юнктивіту зумовлений такими процесами як: механічне та хімічне подразнення ураженої тканини, дисфункція мейбомієвих та сальных залоз, порушення архітектоніки слізної плівки (переважно за рахунок ліпідного шару) - гіпер- та паракератоз, місцева імуносупресія та сенсибілізація [1].

Найбільш розповсюджені скарги пацієнта з демодекозним блефарокон'юнктивітом це втомлюваність очей, свербіж у ділянці вільного краю повік та в ділянці брів, поколювання, печіння, відчуття стороннього тіла, засміченості в очах, важкість повік, "жирна їдка плівка" на очах, особливо вранці після сну, рясні пінисті виділення в куточках очної щілини впродовж дня. Наявні лусочки та кірочки сіруватого кольору, що розташовуються на краях повік та між віями. Шкіра країв повік та слизова ока гіперемовані, вивідні протоки мейбомієвих залоз розширені. Під час легкого масажу повік виділяються вершкоподібні виділення з усть залоз хряща. Спостерігаються також дистрофічні зміни вій. Як наслідок паракератозу утворюються муфти біля коренів вій, що складаються з ліпідів та кератину. Можливі множинні папіломи на шкірі між віями, телеангіектазії та гнійнички на вільних краях повік [1, 3].

Хронічний блефарокон'юнктивіт призводить до розвитку синдрому "сухого ока", трихіазу, деформації країв повік та інших ускладнень, що суттєво знижує якість життя таких пацієнтів. Продукти життєдіяльності та розпаду кліщів чинять алергізуючу дію, що підсилює запальну реакцію та призводить до зниження місцевого імунітету [1, 6].

Отже, головна мета лікування демодекозного блефарокон'юнктивіту - знизити рівень ураження кліщами до субклінічного та усунути супутні прояви кон'юнктивіту, блефариту, мейбоміїту, синдрому сухого ока. [3,6]

Медикаментозне лікування демодекозу пере-

© О.П.Кучук, О.А.Соловйова, О.В.Горбачевський, Л.Д.Куляк, 2015

бігає складно через те, що кліщі розташовуються глибоко, і місцеве застосування будь-яких, навіть найбільш ефективних засобів не може подіяти одночасно на всіх паразитів, зазвичай гинуть лише найбільш поверхнево розташовані [1]. Лікування ускладнюється ще й тим, що препарати, що містять сірку чи дьоготь та успішно використовуються в дерматології для лікування демодекозу шкіри не можуть бути застосовані в офтальмології, бо є шкідливими для очей, а ефективність офтальмологічних лікарських засобів недостатня через їх слабке проникнення у мейбомієві залози і власне фолікули [6]. Через це застосування лише одного з методів лікування є недостатнім, рекомендується у всіх випадках застосовувати послідовно 2-3 різних методи в т.ч. методи фізіотерапії [4].

Зважаючи на вищевказані причини, нами був запропонований комбінований, легкий у виконанні комплекс лікування демодекозу шляхом послідовного нанесення на шкіру повік гелю "Stop demodex" та подальшого проведення дарсонвалізації повік.

Гель "Stop demodex" - лікарський препарат, що створений спеціально для боротьби з демодекозом повік. Лікувальні ефекти реалізуються за рахунок наступних компонентів: метронідазол - має доведену акарицидну дію на демодекс, а також антибактеріальну дію; екстракт м'яти перцевої, що має антисептичну, знеболюючу, заспокійливу дію на нейрорецептори шкіри та слизових оболонок, посилює капілярний кровообіг; екстракт ромашки - протизапальну, антисептичну, заспокійливу, пом'якшуючу та антигістамінну дію; гіалуронова кислота - має регенеруючу, загоювальну, противірусну та бактерицину дію; діазолідинилсечовина - володіє антимікробною активністю; ретинілпальмітат - зменшує жирність та стимулює синтез колагену в шкірі, регулює процеси поділу клітин епідермісу.

Метод дарсонвалізації має наступні лікувальні ефекти: акаріцидний та бактерицидний - завдяки дії іскрового розряду та озону, що генерується в біляелектродному просторі апарату для дарсонвалізації; протибольовий та протисвербіжний - за рахунок збільшення порогу чутливості больових та тактильних екстерорецепторів; імуностимулюючий - за рахунок дії іскрового розряду, що стимулює фагоцитоз, та виділення біологічно активних речовин, які в свою чергу активують гуморальну ланку імунітету; протинабряковий ефект реалізується як вегето-судинна реакція за механізмом аксон-рефлексу та супроводжується покращанням мікроциркуляції, розширенням артеріол та капілярів, одночасно покращується тонус стінок вен, зменшується венозний стаз та зростає відтік крові. Короткочасний спазм судин шкіри змінюється їх тривалим розширенням внаслідок зниження тонусу гладеньких м'язів; трофічний ефект - підвищує тургор та еластичність шкіри, стимулює проліферативну активність зародкових клітин волосяних цибулин [5, 7, 8].

Цей фізіотерапевтичний метод простий у використанні, є на оснащенні всіх фізіотерапевтичних відділень закладів МОЗ [5].

Мета дослідження

Вивчити ефективність нового комбінованого методу лікування хронічного демодекозного блефарокон'юнктивіту шляхом застосування гелю "Stop demodex" та подальшого проведення дарсонвалізації повік.

Матеріал і методи

Обстежено 32 пацієнтів (64 ока), що страждали на хронічний демодекозний блефарокон'юнктивіт, у віці від 22 до 64 років, чоловіків - 15, жінок - 17, тривалість захворювання - від 1 до 4 років. Крім стандартного офтальмологічного обстеження усім пацієнтам проводили пробу Ширмера та пробу Норна. Для виявлення Demodex folliculorum у препараті з 7-8 вій, за традиційною методикою, використовували дзеркальний мікроскоп "Биолам (ЛОМО)", объектив х 7, окуляр х 8. Обстеження проводили до лікування, в кінці 10-го дня та на 6-й тиждень після початку комплексної терапії.

Зазвичай, курс дарсонвалізації з гелем "Stop demodex" тривав десять днів із подальшою перервою на два тижні та повторним проведенням аналогічного курсу. Вибір саме такої схеми відповідає повному циклу життєдіяльності кліща (15 днів), оскільки всі методи лікування діють тільки на дорослі особини. В процесі лікування нами був відмічений також секретостимулюючий ефект дарсонвалізації, що проявлявся у покращанні пасажу секрета мейбомієвих залоз.

Пацієнти з генералізованими формами демодекозу не ввійшли до досліджуваної групи.

Після очищення вільного краю повік у зоні росту вій наносили гель "Stop demodex" із подальшою дарсонвалізацією повік упродовж 5-10 хв. Всім пацієнтам проводили масаж повік за допомогою скляної палички з наступною обробкою країв повік спиртовою настоянкою календули. Місцево застосовували очні краплі кортикостероїдів ыз метою зняття локальних токсикоалергічних реакцій. У випадках наявності гнійного блефарокон'юнктивіту використовували інстиляції антибіотику. За наявності синдрому сухого ока призначали

замінники сльози.

Обговорення результатів дослідження

Наявність кліща було підтверджено шляхом мікроскопії вій у всіх обстежуваних пацієнтів. Найбільш поширеними скаргами були свербіж та печіння в ділянці вільного краю повік (100%), також втомлюваність, відчуття стороннього тіла, засміченості в очах, відчуття повзання мурашок та важкість повік.

У пацієнтів досліджуваної групи виявлено наступні об'єктивні клінічні ознаки: почервоніння вільних країв повік та кон'юнктиви, потовщення краю повік (64 ока - 100%), закупорка вивідних протоків мейбомієвих залоз (64 ока - 100%), "муфти" біля кореня вій (48 очей - 75%), пінисті виділення в куточках очної щілини (40 очей - 62,5%), помірні гнійні виділення з кон'юнктивального мішка (8 очей - 12,5%), помірна гіпертрофія сосочків чи фолікулів кон'юнктиви (22 ока - 34,4%), знижена сльозопродукція (64 ока - 100%) - за даними проби Ширмера, зниження стабільності слізної плівки (64 ока - 100%) - за даними проби Норна.

Отже, у всіх 100% обстежуваних пацієнтів було виявлено ознаки блефарокон'юнктивіту, дисфункції мейбомієвих залоз та синдром сухого ока різного ступеня важкості.

Після початку лікування демодекозного блефарокон'юнктивіту за запропонованою методикою виявлено позитивну динаміку.

Вже на 10 день терапії об'єктивні клінічні прояви блефарокон'юнктивіту виявлено у 63% пацієнтів, суб'єктивні скарги були наявні лише в 42% випадків (Рис.).

Наприкінці курсу проведеного лікування майже у всіх пацієнтів (96%) були відсутні суб'єктивні ознаки блефарокон'юнктивіту, об'єктивні клінічні симптоми виявлено лише в 7% випадків (Рис.).

Щодо синдрому сухого ока, то він зберігався у всіх пацієнтів на 10-й день лікування та був підтверджений у 44% випадках після проведеного лікування. Дисфункцію мейбомієвих залоз виявлено в 79% та 28% випадків відповідно на 10-й день та 6-й тиждень терапії (Рис.). Відповідно всім пацієнтам рекомендували продовжити застосування замінників сльози.

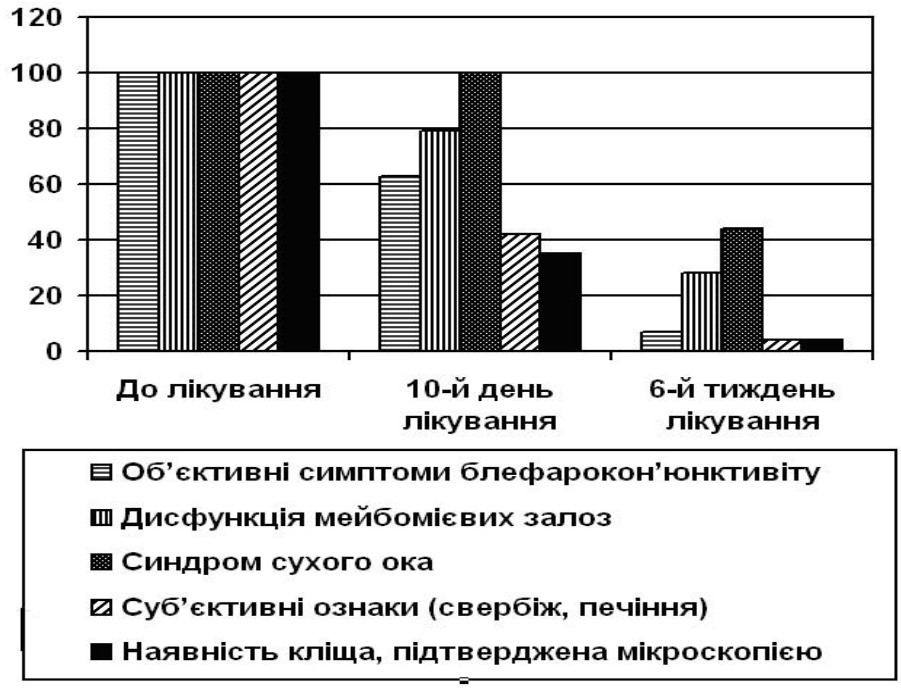

Рис. Динаміка клінічних ознак демодекозного блефарокон'юнктивіту в процесі запропонованого лікування

Наявність клінічно значущої кількості кліща Demodex folliculorum hominis підтверджено за допомогою мікроскопії вій лише у 2 пацієнтів, що потребувало продовження їх лікування до двох тижнів.

Запропонований метод лікування перебігав без ускладнень та добре переносився пацієнтами.

Висновки

1.Клінічні спостереження за пацієнтами, що використовували новий комбінований метод лікування хронічного демодекозного блефарокон'юнктивіту, виявили його високу ефективність, відсутність ускладнень та хорошу переносимість.

2.Комбінація лікувальної дії гелю "Stop demodex" та фізіотерапевтичного методу дарсонвалізації повік запобігають неконтрольованому

розмноженню кліща Demodex folliculorum hominis, що призводить до швидкого усунення клінічних ознак хронічного демодекозного блефарокон'юнктивіту.

3.Запропонований комбінований метод лікування є простим у використанні, доступним та ефективним способом терапії хронічного демодекозного блефарокон'юнктивіту та профілактики його ускладнень.

Перспективи подальших досліджень

Доцільним є подальше вивчення ефективності інших засобів для лікування демодекозного блефарокон'юнктивіту в поєднанні з методом дарсонвалізації повік з метою розробки більш ефективних схем лікування та профілактики ускладнень цієї патології та покращання якості життя хворих.

Література. 1.Азнабаев М.Т. Демодекоз глаз / М.Т. Азнабаев, Е.И. Гумерова, В.Б. Мальханов // Клинич. офтальмология. - 2003. - Т. 4, № 1. - С. 7-9. 2.Клиническая эффективность средств "STOP DEMODEX" в комплексном лечении больных демодекозным блефароконъюнктивитом / Н.В. Иванова, Н.Н. Воронова, С.Ю. Анисова [и др.] // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. - 2012. - Т. 2, № 1-2. - С. 42-45. 3.Офтальмология: Национальное руководство / под ред. С.Э. Аветисова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - С. 342-347. 4.Полунин Г.С. Физиотерапевтические методы в офтальмологи / Г.С. Полунин, И.А. Макаров. - М.: ООО "Медицинское информационное агенство", 2012. - 208 с. 5.Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия / Г.Н. Пономаренко. - К.: Куприянова О.О., 2004. - 384 с. 6.Руденко А. Залозний кліщ, або демодекоз повік / А. Руденко // Журнал сімейного лікаря та сімейної медсестри. - 2008. - № 3. - С. 17-19. 7.Техника и методики физиотерапевтических процедур: Справочник / под ред. В.М. Боголюбова. - Ржев: ТОТ, 2006. - 361 с. 8.Улащик В.С. Общая физиотерапия: Учебник / В.С. Улащик, И.В. Лукомский. - Мн.: Книжный дом, 2005. - 512 с. 9.Forton F. Density of Demodex follicoloram in rosacea: a case-control study using standardized skin-surface biopsy / F.Forton, B.Seys // British J. of Dermotology. - 1993. - Vol. 128. - P. 650-659.

КОМБИНИРОВАННЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ДЕМОДЕКОЗНОГО БЛЕФАРОКОНЪЮНКТИВИТА

О.П.Кучук, О.А.Соловьева, А.В.Горбачевский, Л.Д.Куляк

Резюме. В работе представлены результаты применения нового комбинированного метода лечения хронического демодекозного блефароконъюнктивита у 32 больных (64 глаза). Установлено клиническую эффективность применения данного метода в терапии хронического блефароконъюнктивита, вызванного клещем Demodex.

Ключевые слова: хронический блефароконъюнктивит, демодекс, комбинированный метод лечения

THE COMBINED METHOD OF TREATMENT OF PATIENTS WITH DEMODEX BLEPHAROCONJUNCTIVITIS

O.P.Kuchuk, O.A.Solov'eva, A.V.Gorbachevsky, L.D.Kuliak

Abstract. The paper presents the results of application of new combined method of treatment of 32 patients (64 eyes) with Chronic Demodex Blepharoconjunctivitis. The clinical efficacy of application of this method in the treatment of chronic blepharoconjunctivitis caused by the mite Demodex has been established.

Key words: chronic blepharoconjunctivitis, Demodex, combined method of treatment.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.89-92.

Надійшла до редакції 15.03.2015

Рецензенти – проф. О.І. Денисенко, проф. Я.І. Пенішкевич

© О.П.Кучук, О.А.Соловйова, О.В.Горбачевський, Л.Д.Куляк, 2015

ДК 616.23-002-06:612.015.11

С.В. Лотоцька

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ХВОРИХ НА ХОЗЛ

***Ключові слова**: ХОЗЛ, малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза.*

***Резюме.** Метою проведених досліджень було проаналізувати взаємозв'язки показників систем пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту при різних ступенях ХОЗЛ із врахуванням віку хворих. Отримані результати показали, що захворювання супроводжується вираженими змінами в системі пероксидного окиснення ліпідів-протиоксидантного захисту, про що свідчать збільшення кількості малонового диальдегіду та зменшення кількості супероксиддусмутази в сироватці крові. При прогресуванні ХОЗЛ мало місце достовірне зростання рівня малонового диальдегіду в сироватці крові на фоні пригніченої активності ферменту протиоксидантного захисту - супероксиддусмутази. Зі зростанням віку вміст малонового диальдегіду в сироватці крові пацієнтів збільшувався, а супероксиддусмутази - зменшувався. Зміни носили достовірний характер.*

Вступ

Незважаючи на те, що в останні роки досягнуто значних успіхів у лікуванні хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), це захворювання продовжує залишатися серйозною проблемою медицини. Значне поширення його у світі та Україні, відсутність даних про зниження рівня захворюваності, значні економічні збитки дають підставу вважати проблему діагностики даного захворювання пріоритетною. Згідно з сучасними даними, в основі патофізіології незворотної обструкції дихальних шляхів у хворих на ХОЗЛ є хронічний запальний процес, що супроводжується значним підвищенням активності процесів пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) біологічних мембран клітин і тісно пов'язаний з клінічними особливостями перебігу захворювання [5,10].

У результаті окисного стресу в організмі накопичуються токсичні продукти ПОЛ, що є однією з причин розбалансування регуляції гомеостазу, які приводять до серйозних метаболічних порушень, зміни імунного статусу, погіршення функціонального стану різних систем організму [1]. У фізіологічних умовах інтенсивність процесів ПОЛ регулюється системою антиоксидантного захисту (АОЗ), яка захищає клітини і організм у цілому від токсичної дії вільних радикалів кисню і перекисів ліпідів, а також знешкоджує токсичні продукти, що справляють мембранодеструктивний ефект [9]. Порушення окисно-протиоксидантного балансу призводить до оксидантного стресу, який є одним із провідних факторів розвитку хронічного неспецифічного запального процесу [2]. Дисбаланс в системі ПОЛ-АОЗ сприяє виникненню синдрому ендогенної метаболічної інтоксикації, зумовлює порушення цитокінового гомеостазу, викликає фрагментацію протеїнів, підвищує процеси деструкції мембран і клітин та концентрацію пептидів середньої молекулярної маси тощо [4].

Мета дослідження

Проаналізувати взаємозв'язки показників систем ПОЛ та АОЗ при різних ступенях ХОЗЛ із врахуванням віку хворих.

Матеріал і методи

Під спостереженням були 132 хворих на ХОЗЛ, які перебували на стаціонарному лікуванні в І терапевтичному відділенні Тернопільської комунальної міської лікарні № 2. Усі добровільно погодилися брати участь у дослідженні. Середній вік склав (57,3 ± 1,3) років, чоловіків було 82 (62,12 %), жінок - 50 (37,88 %).

Для встановлення діагнозу використовували рекомендації Глобальної стратегії діагностики, менеджменту та попередження ХОЗЛ (Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease) (2011), Адаптованої клінічної настанови "Хронічне обструктивне захворювання легень" (2013), Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації "Хронічне обструктивне захворювання легень" (2013) [6, 11, 13].

За класифікацією ВООЗ всі хворі належали до

© С.В. Лотоцька, 2015

п'яти вікових категорій: молодий вік (18-29 років) - 2 (1,5 %) пацієнти, зрілий (30-44 роки) - 11 (8,3 %), середній (45-59 років) - 69 (52,3 %), літній (60-74 роки) - 41 (31,1 %) та старечий (75 років і старші) - 9 (6,8 %) хворих.

Обстежувані були розділені на 4 групи. Першу (контрольна) склали 20 здорових людей, співставних за віком і статтю, другу - 25 пацієнтів (18,9 %) з бронхообструкцією легкого ступеня тяжкості (GOLD 1), третю - 57 пацієнти (43,2 %) з бронхообструкцією середнього ступеня тяжкості (GOLD 2), четверту - 50 хворих (37,9 %) з тяжкою бронхообструкцією (GOLD 3).

Про інтенсивність процесів ПОЛ судили за вмістом малонового диальдегіду (МДА) в сироватці крові, який визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою за методом В.Н. Орехович [7]. Для вивчення протирадикального захисту досліджували активність одного з основних його ферментів - супероксиддисмутази (СОД) за методом С. Чеварті і співавт. [12]. Визначення цих показників у крові проводили спектрофотометричним методом. Оцінку достовірності відмінностей між групами проводили за допомогою непараметричного методу за U-критерієм Уілкоксона (Уітні-Манна) [8]. Математично-статистичну обробку отриманих результатів проводили із застосуванням програми Statistica.

Обговорення результатів дослідження

У результаті проведених досліджень було встановлено, що тривалий рецидивний перебіг захворювання супроводжується виснаженням захисних механізмів і порушенням процесів ПОЛ. Так, згідно даних таблиці 1, зі збільшенням тяжкості захворювання в пацієнтів зростав рівень МДА. Якщо при першому ступені ХОЗЛ цей показник зріс в 1,3 раза (> 0,05) порівняно з контролем, то при другому і третьому ступенях був у 2 ($p<0,05$) і 2,2 ($p<0,05$) раза відповідно більше.

Активізація процесів ПОЛ у разі загострення ХОЗЛ супроводжувалася вірогідним зниженням контамінаційної здатності основного ензиму антиоксидантного захисту - СОД. Спадання рівня даного показника було пропорційним до ступеня захворювання. Так, при першому ступені СОД зменшився порівняно з контролем в 1,2 раза ($p<0,05$), при другій ступені - в 1,3 ($p<0,05$), а при третій - в 1,6 раза ($p<0,05$).

Ми порівняли показники ПОЛ у пацієнтів зрілого, середнього, похилого та старечого віку (табл. 2).

Таблиця 1

Показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих на ХОЗЛ (M±m)

Показник	I група (контрольна), n = 20	II група, n = 25	III група, n = 57	IV група, n = 50	p_{II-III}	p_{II-IV}	p_{III-IV}
МДА	2,86±0,21	3,61±0,33	5,94±0,66	6,18±0,29	<0,05	<0,05	<0,05
$p_к$		> 0,05	< 0,05	< 0,05			
СОД	64,22±3,73	55,24±2,82	50,48±3,82	40,28±2,18	<0,05	<0,05	<0,05
$p_к$		< 0,05	< 0,05	< 0,05			

Примітки: $p_к$ – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи;
p_{II-III}, p_{II-IV}, p_{III-IV} – достовірність відмінностей між дослідними групами.

Як випливає з даних таблиці 2, з віком рівень СОД у сироватці крові пацієнтів зменшувався статистично достовірно порівняно зі здоровими людьми, за винятком осіб зрілого віку. При порівнянні між собою пацієнтів з різних вікових груп з'ясувалося, що зміни кількості СОД у старечому віці були найбільш виражені, і даний показник зменшився порівняно з хворими зрілого віку на 67 % ($p<0,05$). Встановлено, що зі зростанням віку пацієнтів на ХОЗЛ вміст СОД у сироватці крові мав тенденцію до зменшення.

Разом з тим, вміст МДА в сироватці крові зростав ($p<0,05$) порівняно з контрольно групою практично в усіх вікових групах обстежуваних, окрім зрілого. При збільшенні віку обстежуваних даний показник мав тенденцію до збільшення.

Таким чином, у результаті комплексної оцінки наведених даних ми отримали підтвердження, що ХОЗЛ супроводжується активізацією вільнорадикальних процесів (ВРП), коли створюються умови додаткового накопичення в організмі пацієнтів різноманітних ендотоксинів, зниженням антиоксидантної функції. Оксиданти формують дисбаланс у системі протеоліз-антипротеоліз. У результаті окисного стресу, який виникає при ХОЗЛ, в організмі накопичуються

Таблиця 2

Показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту у сироватці крові хворих на ХОЗЛ різного віку (M±m)

Вікові категорії	Контроль (n=20)	Зрілий вік (n=11)	Середній вік (n=69)	Похилий вік (n=41)	Старечий вік (n=9)	p_1	p_2	p_3	p_4	p_5	p_6
МДА	2,86± 0,21	3,58± 0,53	5,62±0, 53	6,01±0, 43	5,92±0, 74	>0, 05	<0, 05	<0, 05	>0, 05	>0, 05	>0, 05
$p_к$		>0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05						
СОД	64,22 ±3,73	53,8± 3,87	48,41± 2,72	47,33± 4,18	35,98± 2,86	>0, 05	>0, 05	<0, 05	>0, 05	<0, 05	>0, 05
$p_к$		>0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05						

Примітки: $p_к$ – достовірність відмінностей стосовно контрольної групи;
p_1 – достовірність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та середнього віку;
p_2 – достовірність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та похилого віку;
p_3 – достовірність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ зрілого та старечого віку;
p_4 – достовірність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ середнього та похилого віку;
p_5 – достовірність відмінностей між показниками хворих на ХОЗЛ середнього та старечого віку;
p_6 – достовірність відмінностей міжпоказниками хворих на ХОЗЛ похилого та старечого віку.

токсичні продукти ПОЛ, що є однією з причин розбалансування регуляції гомеостазу і призводить до серйозних метаболічних порушень, зміни імунного статусу, порушення функціонального стану різних систем [14, 15]. Відомо, що у хворих на ХОЗЛ процеси ПОЛ проходять інтенсивно і залежать від прояву легеневої недостатності [3]. Інтенсифікація ПОЛ призводить до набряку слизової оболонки бронхів за рахунок виходу біологічно активних речовин із погіршенням мікроциркуляції тканин. Продукти ПОЛ знижують мукоциліарний транспорт, підвищують проникність мембран, як наслідок - виникнення гіперсекреції. Активація ПОЛ зумовлює пошкодження клітинних мембран та їх рецепторного апарату, зумовлюючи бронхоспазм і дисбаланс β-адренергічної системи. Тому аналіз отриманих даних показав, що з віком відмічається зростання показників ПОЛ на фоні пригніченої активності ферментів АОЗ.

У хворих на ХОЗЛ відмічалися зазначені зміни показників в системі ВРО, що свідчить про нестабільність компенсаторних можливостей системи АОЗ (зокрема СОД) над підвищеною активністю ВРП і можуть бути одним із чинників частих рецидивів захворювання. Ефективний контроль за станом процесів в системі ПОЛ-АОЗ відіграє важливу роль в оцінці перебігу ХОЗЛ зумовлюють необхідність в корекції захисних функцій організму.

Висновки

1.ХОЗЛ супроводжується вираженими змінами в системі ПОЛ-АОЗ, про що свідчать збільшення кількості МДА та зменшення кількості СОД в сироватці крові.

2.При прогресуванні ХОЗЛ є місце зростання рівня МДА в сироватці крові на фоні пригніченої активності ферменту антиоксидантного захисту - СОД.

3.Зі зростанням віку вміст МДА в сироватці крові пацієнтів збільшується, а СОД - зменшується. Зміни були суттєвими порівняно з контрольною групою.

Література. 1.Габор М. Л. Стан антиоксидантного захисту, процеси перекисного окиснення ліпідів та цитокіновий статус у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень // М. Л. Габор, О. І. Лемко // Український медичний альманах. - 2010. - Том 13, № 3. - С. 40-42. 2.Иванов О. С. Состояние про- и антиоксидантной активации у детей с аллергическими заболеваниями респираторного тракта / О. С. Иванов, В. В. Лазарев, Е. В. Гамиева // Аллергология и иммунология. - 2009. - Т.10, № 2. - С. 195. 3.Изменения перекисного окисления липидов при бронхиальной обструкции / Е. А. Вострикова, О. В. Кузнецова, И. Т. Ветлугаева [и др.] // Пульмонология. - 2006. - № 1. - С. 64-67. 4.Карімов І. З. Окисна модифікація білків і перекисне окиснення ліпідів у розвитку метаболічної інтоксикації при патології/ І. З. Карімов // Лабор. діагностика. - 2005. - № 1(31). - С. 7-13. 5.Масік Н. П. Етіопатогенетичні механізми полісистемних порушень у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень / Н. П. Масік // Український терапевтичний журнал. - 2007. - № 4. - С. 118-123. 6.Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованної) медичної допомоги та медичної реабілітації, "Хронічне обструктивне захворювання легень". - [Чинний від 2013-06-27]. - К. : Міністерство Охорони Здоров`я України. - 2013.

- 92 с. 7.Орехович В. Н. Современные методы в биохимии. - М.:Медицина. - 1977. - 268 с. 8.Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета программ Statistica / О.Ю.Реброва // М: МедиаСфера, 2006. - 312 с. 9.Регеда М. С. Роль порушень перекисного окиснення ліпідів та активності ферментів антиоксидантного захисту в трахеї морських свинок у патогенезі експериментального алергічного альвеоліту та їх корекція тіотріазоліном / М. С. Регеда, М. Л. Байда // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2013. - С.47-51. 10.Фещенко Ю. І. Хронічні обструктивні захворювання легень: проблемні питання / Ю. І. Фещенко // Нова медицина. - 2005. - № 1. - С. 18-20. 11.Хронічне обструктивне захворювання легень. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Наказ МОЗ України від 27.06.2013 р. № 555. 12.Чеварти С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах. / С. Чеварти, И. Чаба, И. Секей // Лабораторное дело. - 1985. - № 11. - С. 678-681. 13.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2011) // Medical Communications Resour ces, 2012. - Access mode: http://www.goldcopd.org. 14. Increased oxidative stress in asymptomatic current chronic smokers and GOLD stage 0 COPD / Rytila P., Rehn T., Ilumets H. et al. // Respir Res. - 2006. -Vol. 28, № 7.- P. 69. 15.Yigla M. Oxidative stress indices in COPD-Bronchoalveolar lavage and salivary analysis / M. Yigla, Y. Berkovich, R. M Nagler // Arch.Oral. Biol. - 2007. - Vol. 52, № 1. - P.36-43.

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У БОЛЬНЫХ ХОБЛ

С.В. Лотоцкая

Резюме. Целью проведенных исследований было проанализировать взаимосвязи показателей систем перкисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при различных степенях ХОБЛ с учетом возраста больных. Полученные результаты показали, что заболевание сопровождается выраженными изменениями в системе перкисного окисления липидов-антиоксидантной защиты, о чем свидетельствует увеличение количества малонового диальдегида и уменьшения количества супероксиддусмутазы в сыворотке крови. При прогрессировании ХОБЛ имело место достоверное повышение уровня малонового диальдегида в сыворотке крови на фоне подавленной активности фермента антиоксидантной защиты - супероксиддусмутазы. С ростом возраста содержание малонового диальдегида в сыворотке крови пациентов увеличивался, а супероксиддусмутазы - уменьшался. Изменения носили достоверный характер.

Ключевые слова: ХОБЛ, малоновый диальдегид, супероксиддисмутаза.

CHANGING RATES OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN PATIENTS WITH COPD

S.V. Lototska

Abstract. The aim of the research was to analyze the relationship of performance lipid peroxidation and antioxidant protection at different stages of COPD, considering the age of the patients. The results showed that the disease is accompanied by marked changes in the system lipid peroxidation-antioxidant protection, as evidenced by the increasing number of malonic dialdehyde and reducing superoxide dismutase in serum. With the progression of COPD has been a significant increase in malonic dialdehyde in serum oppressed against the background activity of antioxidant enzymes - superoxide dismutase . With increasing age malonic dialdehyde content in the serum of patients increased, and superoxide dismutase - decreased. Changes were reliable.

Key words: COPD, malonic dialdehyde, superoxide dismutase.

SHEI "Ternopil State Medical University by I. Ya. Horbachevsky

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.93-96.

Надійшла до редакції 25.02.2015
Рецензент – проф. Л.Д. Тодоріко
© С. В. Лотоцька, 2015

УДК 616.31-008.87-02:616.216.1-002.2]:616.379-008.64

О.О. Мазур

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ПОРУШЕННЯ ТАКСОНОМІЧНОГО СКЛАДУ МІКРОБІОТИ РОТОГЛОТКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ ПОЄДНАНИЙ З ХРОНІЧНИМ ГНІЙНИМ ГАЙМОРИТОМ

Ключові слова: *хронічний верхньощелепний синуїт (гайморит), ротоглотка, мікрофлора, дисбіоз, цукровий діабет 1 типу.*

Резюме*. Проведено бактеріологічне та мікологічне обстеження вмісту порожнини ротоглотки 35 хворим на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт та 50 хворим на хронічний гнійний гайморит з цукровим діабетом 1 типу. За популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування і коефіцієнтом значущості у вмісті порожнини ротоглотки пацієнтів із ЦД 1 типу, хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт (ХГВЩГ), у порівнянні з хворими на ХГВЩС без супутньої патології, знижується роль у мікробіоценозі лактобактерій, біфідобактерій, слинного стрептокока та інших автохтонних облігатних бактерій і зростає біологічна роль у біотопі патогенних та умовно патогенних пневмокока, піогенного стрептокока, гемофільних бактерій, мораксел та ін. Бактерії, що контамінують ротоглотку і вміст порожнин верхньощелепних пазух, досягають високого популяційного рівня (від 4,33±0,14 до 5,69±0,09 lg КУО\мл). При хронічних гнійних синуїтах у хворих на цукровий діабет 1 типу у вмісті порожнини ротоглотки виявляються асоціації автохтонних облігатних і факультативних умовно патогенних та алохтонних мікроорганізмів, що складаються з 3 видів мікроорганізмів у 3 (6%) хворих, із 4 у 41 (82%) та із 5 у 6 (12%) пацієнтів. Хронічний гнійний процес у верхньощелепних пазухах у хворих на цукровий діабет 1 типу розвивається на фоні сформованого дисбіозу ротоглотки: 1 ступеня у 6,0%, 2 ступеня - у 28% хворих та 3 ст. - у 66% пацієнтів, який характеризується вираженим дефіцитом автохтонних облігатних анаеробних та аеробних бактерій (бактерії роду Bifidobacterium, Lactobacillus, Propionibacterium, S.salivarius, L.lactis) і контамінацією біомону патогенними та умовно патогенними S.pneumoniae, S.pyogenes, S.aureus, S.epidermiditis, H.influenzae, M.catharralis, Enterobacter spp., Klebsiella spp., E.coli та іншими мікроорганізмами. ЦД 1 типу чинить негативний вплив на таксономічний склад і популяційний рівень мікробіоти порожнини ротоглотки хворих на ХГВЩС, погіршуючи розвиток та важкість перебігу останнього.*

Вступ

Проблема бактеріальної інфекції будь-якої локалізації у пацієнтів із цукровим діабетом була і залишається актуальною. Інтерес до неї буде продовжуватися і надалі. Це пов'язано із невпинним поширенням цукрового діабету у світі та формуванням набутого імунодефіцитного стану в пацієнтів з даною патологією. Останній знижує клітинну реактивність, неспецифічний та специфічний протиінфекційний захист і сприяє порушенню мікробіоценозу локального біотопу, а також усієї мікроекологічної системи макроорганізму. Крім того, мікробіота вмісту ротоглотки, як правило, є джерелом інфікування суміжних приносових синусів і труб. У хворих на хронічні запальні захворювання верхніх дихальних шляхів часто спостерігаються мікроекологічні порушення нормального біоценозу слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [1,2]. Елімінація ендогенної мікрофлори призводить до активації умовно патогенних мікроорганізмів, що погіршує перебіг основного захворювання [2].

При хронічних риносинуїтах на тлі зниження імунної резистентності складаються умови для стійкого перебування в них мікрофлори носової частини глотки, а також мікрофлори, невластивої біотопам верхніх дихальних шляхів. Зниження захисних функцій мукози сприяє реалізації таких

© О.О. Мазур, 2015

процесів як контамінація, персистенція та колонізація, а також проявленню патогенних властивостей умовно патогенної мікрофлори в осередку запалення [8].

Мета дослідження

Вивчити таксономічний склад і кількісні показники кожного таксону у вмісті порожнини ротоглотки пацієнтів із цукровим діабетом 1типу, хворих на хронічний гнійний гайморит у період загострення.

Матеріал і методи

Бактеріологічним (мікологічним) методом на протягом 2008-2014 рр. вивчений таксономічний склад і популяційний рівень автохтонних облігатних, факультативних та аллохтонних, облігатно- і факультативно анаеробних та аеробних, грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, що персистують у вмісті порожнини ротоглотки у 50-ти хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт на фоні цукрового діабету 1 типу (основна група) віком від 19 до 44 років. Серед хворих основної групи ендокринологи встановили в 44 хворих перебіг цукрового діабету 1 типу середньої тяжкості, у 6 - тяжкий ступінь перебігу. Контрольну групу склали 35 хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт без супутньої патології.

Матеріалом дослідження були: мокротиння, слиз із рота, виділення слизової оболонки ротоглотки, які забирали стерильним ватним тампоном шляхом протирання ним вздовж слизових оболонок і покривів піднебінних мигдаликів. Після взяття матеріалу тампон поміщали до мірної центрифугуючої пробірки, в якій вивільняли рідину з тампону шляхом натискання його на стінки пробірки, заповнюючи її до мірної позначки. До отриманого дослідного матеріалу, додавали 10-кратний об'єм стерильного ізотонічного розчину, одержуючи розведення нативного матеріалу 1:10 (10^{-1}). Із одержаної зависі готували послідовні серійні розведення дослідного матеіалу від 10^{-2} до 10^{-10}. Із кожного розведення відбирали 0,01мл зависі і здійснювали посіви на тверді, оптимальні для кожного таксону поживні середовища, шляхом нанесення та ретельного розподілення 0,01 мл матеріалу на поверхні середовища за допомогою стерильного шпателя.

Посіви інкубували в термостаті до вирощування факультативних аеробних і анаеробних мікроорганізмів упродовж 1-2 діб. Облігатні анаеробні бактерії культивували при оптимальній температурі в стаціонарному анаеростаті "CO2-incubator T-125" фірми ASSAB (Sweden) впродовж 5-7 діб. Одержані колонії підраховували, і з них вирощували чисті культури, які ідентифіковували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями [7,8].

Виділення і культивування бактерій роду Bifidobacterium проводили на середовищі "Бактофок-МП" (НПЦ "Гидробиоз", Москва, РФ). Для пригнічення росту асоціативних ентеробактерій у середовище додавали азид натрію із розрахунку 100 мг/л. Бактерії роду Lactobacillus культивували на середовищі А.А. Ленцнера.

Анаеробні бактерії роду Bacteroides, Prevotella, Peptococcus, Peptostreptococcus та ін. - на середовищі КАБ (кров'яний агар для бактероїдів) та Цейслера. Ідентифікація облігатних анаеробних бактерій здійснювали за методами, що розроблені у Державній установі "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова" НАМН України (м. Харків). Стафілококи вирощували на молочно-жовтковому середовищі за Чистовичем. Ідентифікацію ентерококів проводили за здатністю росту при температурі 10°С і 45°С та в 10% і 40% жовчі, а також за ферментацією лактози, маніту, арабінози, інсуліну та гліцерину.

Дріжджоподібні гриби роду Candida вирощували на твердому середовищі Сабуро. Ентеробактерії (Escherichia, Klebsiella) на диференційно-діагностичних середовищах Ендо, Лєвіна, Плоскірєва. Ідентифікацію цих культур здійснювали з урахуванням 30 основних біохімічних тестів, рекомендованих міжнародним підкомітетом, використовуючи системи АР:-20Е, СН5 (Pocis). Ентеропатогенні ешеріхії визначали за здатністю продукувати гемолізини.

Характеристику мікроекологічного стану мікрофлори порожнини ротоглотки (вміст на слизових оболонках піднебінних мигдаликів, ротоглотки) оцінювали за індексом постійності, частотою зустрічання, коефіцієнтами кількісного домінування і значущості таксону в угрупуванні (асоціації) мікроорганізмів.

Одержані результати проаналізовані з визначенням середньої арифметичної (М) і помилки середьої арифметичної (tm). Достовірність відмінності між середніми величинами вибірок проводили з використанням t- критерію Стьюдента. Різниці середніх і відносних частот вважали значущими при рівні достовірної ймовірності (Р) менше 0,05 (Р 0,05). Оцінювання результатів доступності виконувалось за допомогою програмного продукту Statistiea for Windows 5.0 (Statfort, США) [5].

Обговорення результатів дослідження

Результати мікробіологічних досліджень необхідні не тільки для верифікації клінічного діагнозу, але й, більшою мірою, для розробки етіотропної тактики лікування. Для розкриття механізмів контамінації будь-якого біотопу, у тому числі і порожнини ротоглотки, необхідно використовувати екологічний метод, оскільки мікробіота майже завжди представляє собою угрупування мікроорганізмів різних таксономічних груп (асоціацію), що дозволить здійснити характеристику співіснування різних представників екосистеми "макроорганізм-мікробіота" і прослідкувати спрямованість змін мікроекології ротоглотки при дестабілізації мікробіоценозу цього біотопу.

Результати вивчення таксономічного складу мікробіоти вмісту порожнини ротоглотки у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт (ХГВЩС), а також у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, хворих на ХГВЩС, наведені в табл.1.

Таблиця 1

Вмаксономічний склад мікробіоти гнійного вмісту порожнини ротоглотки у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт, асоційований з цукровим діабетом 1 типу

Мікроорганізми	Основна група (ХГВЩС + ЦД I) (n=50)				Контрольна група (ХГВЩС) (n=35)			
	Виділено штамів	Індекс постійності	Частота зустрічання	Індекс видового домінування (Бергера-Паркера)	Виділено штамів	Індекс постійності	Частота зустрічання	Індекс видового домінування (Бергера-Паркера)
I.Облігатні анаеробні бактерії								
Bifidobacterium spp.	9	18,00	0,09	0,045	7	18,90	0,05	0,052
Lactobaccilus spp.	37	74,00	0,18	0,187	28	75,68	0,21	0,209
Propionibacterium spp.	3	6,00	0,01	0,015	2	5,41	0,02	0,015
Bacteroides spp.	6	12,00	0,03	0,030	4	10,81	0,03	0,030
Prevotella spp.	14	28,00	0,07	0,070	9	24,32	0,07	0,067
Peptococcus niger	4	8,00	0,02	0,020	1	2,70	0,01	0,007
Peptostreptococcus spp.	0	-	-	-	3	8,11	0,02	0,022
II.Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми								
S.pneumoniae	21	42,00+	0,10	0,106	11	29,73	0,08	0,082
S.pyogenes	9	18,00+	0,04	0,045	3	8,11	0,02	0,022
S. salivarius	8	16,00+	0,04	0,040	10	27,03	0,08	0,075
S.thermophyllus	0	-	-	-	1	2,70	0,01	0,007
L. lactis	3	6,00	0,01	0,015	4	10,81	0,03	0,030
S.aureus	17	34,00	0,08	0,086	11	29,73	0,08	0,082
S.epidermiditis	6	12,00+	0,03	0,030	7	18,90	0,05	0,052
H.influenzae	16	32,00	0,08	0,081	10	27,03	0,08	0,075
M. catharralis	18	36,00	0,09	0,091	12	32,43	0,09	0,090
P.aeruginosa	1	2,00	0,01	0,005	0	-	-	-
E.coli	2	4,00	0,01	0,010	1	2,70	0,01	0,007
E.coli Hly+	1	2,00	0,01	0,005	0	-	-	-
K.oxytoca	2	4,00	0,01	0,010	1	2,70	0,01	0,007
K. pneumonia	1	2,00	0,01	0,005	0	-	-	-
E. faecalis	2	4,00	0,01	0,010	0	-	-	-
Candida spp.	18	36,00	0,09	0,091	9	24,32	0,07	0,067

Примітка: + - ступінь достовірності: $P < 0,05$.

Кожен з мікробіоценозів, який заселяє окремий локальний біотоп людини є системою, що саморегулюється і, у кооперації з макроорганізмом, виконує взаємокорисні функції. Зміна функції одного компоненту мікроекологічних взаємовідносин призводить до порушень в іншому. У хворих на ХГВЩС такі порушення призводять до змін у нормоценозі (попередні дослідження), а в таких ж хворих (на ХГВЩС) із ЦД 1 типу ці зміни поглиблюються. Так, за даними табл. 1 (індексу постійності, частоти зустрічання) головна мікробіота вмісту порожнини ротоглотки представлена лактобактеріями, часто зустрічається пневмокок, слинний стрептокок, золотистий стафілокок, гемофільні бактерії та мораксели. Інші мікроорганізми зустрічаються нечасто.

У хворих на ХГВЩС, що розвивається на фоні ЦД 1 типу, головна мікробіота представлена також бактеріями роду Lactobacillus, часто зустрічаються умовно патогенні бактерії роду Prevotella, а також патогенні для даного біотопу S.pneumoniae, S.aureus, H.influenzae, M.catharralis і дріжджоподібні гриби роду Candida. Такі зміни засвідчують, що у пацієнтів із ЦД 1 типу, хворих на ХГВЩС, зростає контамінація ротоглотки патогенними та умовно патогенними бактеріями роду Peptococcus, Prevotella, Streptococcus (S.pneumoniae, S.pyogenes) і дріжджоподібними грибами роду Candida. Такі негативні зміни таксономічного складу мікробіоти вмісту порожнини ротоглотки призводять до поглиблення порушень взаємовідносин між компонентами біоценозу і між мікробіотою та макроорганізмом. У пацієнтів із ЦД 1 типу, хворих на ХГВЩС, домінуючими залишаються лактобактерії, хоча їх роль у пацієнтів з даною патологією знижується на 11,76%. Знижується також і роль у мікробіоценозі біфідобактерій на 15,56%, слинного стрептокока - на 87,5%, лактокока - у 2 рази, епідермального стафілокока - на 73,33%. На цьому фоні, за даними індексу видового домінування Бергера-Паркера, зростає роль у мікробіоценозі вмісту порожнини ротоглотки пацієнтів з ЦД 1 типу, хворих на ХГВЩС, у порівнянні з хворими на ХГВЩС без супутньої патології, пептокока у 2,86 раза, пневмокока - на 21,27%, S.pyogenes - у 2,05 раза, H.influenzae -на 8,0%, кишкової палички - на 42,86%, клебсієли - на 42,86%, дріжджоподібних грибів роду Candida - 35,82%.

Таким чином, не дивлячись на те, що лактобактерії залишаються домінуючими мікроорганізмами у вмісті порожнини ротоглотки пацієнтів із ЦД 1 типу, хворих на ХГВЩС, та у хворих на ХГВЩС без супутньої патології, таксономічний склад мікроорганізмів у пацієнтів із ЦД 1 типу, хворих на ХГВЩС погіршується за рахунок зниження домінуючої ролі лактобактерій, біфідобактерій, слинних стрептококів, молочнокислих коків, епідермальних стафілококів та зростання домінуючої ролі патогенних та умовно патогенних превотел, пептококів, пневмокока, піогенного стрептокока, золотистого стафілокока, гемофільних бактерій, мораксел, кишкових паличок, клебсієл, ентерокока і дріжджоподібних грибів роду Candida. Не змінюється роль пропіоновокислих бактерій та бактероїдів. Виділення та ідентифікація у 50 хворих на цукровий діабет 1 типу 207 штамів мікроорганізмів, що відносяться до 23 різних таксономічних груп, засвідчує той факт, що мікроорганізми персистують в асоціаціях. Показано, що у 3 (6%) хворих виявлена асоціація, що складається із трьох штамів мікроорганізмів, у 41 (82%) хворого - одночасно виявляється 4 види автохтонних облігатних, факультативних та алохтонних мікроорганізмів, а в 6 (12%) виділено та ідентифіковано по 5 видів мікроорганізмів, що відносяться до 30 різних таксономічних груп. Всі виділені та ідентифіковані мікроорганізми не можуть бути етіологічним фактором запального процесу, особливо це стосується автохтонних факультативних мікроорганізмів у біотопі. Запальний процес у верхніх дихальних шляхах можуть стимулювати факультативні мікроорганізми, популяційний рівень яких складає 5 і більше lg КУО/мл. Тому наступним завданням було встановлення популяційного рівня виділених та ідентифікованих із біотопу мікроорганізмів.

Результати вивчення популяційного рівня мікробіоти вмісту порожнини ротоглотки у пацієнтів із ЦД 1 типу, хворих на ХГВЩС, і хворих на ХГВЩС без супутньої патології, наведені в табл. 2. Кількість життєздатних колонієутворюючих мікроорганізмів знижується у вмісті порожнини ротоглотки у пацієнтів із ЦД 1 типу, хворих на ХГВЩС, порівняно з такими показниками у хворих на ХГВЩС: автохтонних облігатних для біотопу лактобактерій на 19,48%, біфідобактерій - на 3,82%, слинного стрептокока - на 33,82%, молочнокислого стрептокока - на 13,51%, епідермального стафілокока - на 13,84%. На цьому фоні в пацієнтів з ЦД 1 типу, хворих на ХГВЩС, порівняно з хворими на ХГВЩС без цукрового діабету, зростає кількість у біотопі умовно патогенних і патогенних бактероїдів - на 19,07%, превотел - на 27,19%, пептокока - на 38,33%, пневмокока - на 7,37%, піогенного стрептокока - на 3,39%, золотистого стафілокока - на 9,26%, гемофільних бактерій - на 14,15%, мораксел - на 12,

Таблиця 2

Популяційний рівень мікробіоти вмісту порожнини ротоглотки у хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт із цукровим діабетом 1 типу

Мікроорганізми	Основна група (n=50)			Контроль (хворі на хрон. гнійний гайморит) (n=35)			P
	Популяційний рівень (lgКУО/мл) M±m	Коефіцієнт кількісного домінування	Коефіцієнт значущості	Популяційний рівень (lgКУО/ мл) M±m	Коефіцієнт кількісного домінування	Коефіцієнт значущості	
I. Облігатні анаеробні бактерії							
Bifidobacterium spp.	4,82±0,22	18,46	0,02	4,98±0,19	21,29	0,06	>0,05
Lactobacillus spp.	4,21±0,13	66,29	0,16	5,03±0,17	86,12	0,24	<0,05
Propionibacterium spp.	3,78±0,07	4,83	0,01	0	-	-	-
Bacteroides spp.	4,37±0,17	11,16	0,03	3,67±0,16	8,98	0,02	<0,05
Prevotella spp.	5,38±0,16	32,05	0,08	5,21±0,21	23,27	0,06	<0,05
Peptococcus niger	4,98±0,14	8,48	0,02	3,60	2,20	0,01	-
Peptostreptococcus spp.	0	-	-	3,69±0,07	6,77	0,02	-
II. Факультативні анаеробні та аеробні мікроорганізми							
S. pneumoniae	5,83±0,19	52,10	0,12	5,43±0,17	36,52	0,10	>0,05
S. pyogenes	5,19±0,20	19,88	0.04	5,02±0,14	9,21	0.02	>0,05
S. salivarius	3,43±0,07	11,68	0,03	4,59±0,18	28,07	0,08	<0,01
L. lactis	4,07±0,12	5,20	0,01	4,62±0,08	11,30	0,03	<0,05
S.thermo-phyllus	0	-	-	4,00	2,44	0,01	-
S. aureus	5,43±0,18	39,28	0,09	4,97±0,19	33,43	0,09	>0,05
S. epidermiditis	4,19±0,21	10,70	0,03	4,77±0,12	20,40	0,06	<0,05
H. influenzae	5,97±0,23	40,65	0,10	5,23±0,17	31,98	0,09	<0,05
M.catharralis	6,04±0,19	46,26	0,12	5,37±0,27	39,40	0,11	<0,05
P. aeruginosa	4,00	1,70	0,01	0	-	-	-
E. coli	3,23±0,09	2,75	0,01	3,60	2,20	0,01	-
E. coli Hly+	5,60	2,38	0,01	0	-	-	-
K. oxytoca	4,78±0,05	4,07	0,01	3,00	1,83	0,01	-
K. pneumoniae	4,78	2,03	0,01	0	-	-	-
E. faecalis	4,24±0,04	3,61	0,01	0	-	-	-
Candida spp.	4,41±0,17	33,78	0,08	3,76±0,15	20,69	0,06	<0,05

48%, клебсієл - на 59,33 % і дріжджоподібних грибів роду Candida - на 17,29%. Крім вище наведених даних, у пацієнтів з даною супутньою (ЦД 1 типу) патологією настає контамінація біотопу умовно патогенними псевдомонадами, ентеротоксигенними ешерихіями, клебсієлами, ентерококами та іншими мікроорганізмами.

За коефіцієнтом кількісного домінування і коефіцієнтом значущості, з врахуванням популяційного рівня та індексу постійності, провідними мікроорганізмами у вмісті порожнини ротоглотки хворих на ХГВЩС є лактобактерії. Значно менше значення мають мораксели, пневмокок, золотистий стафілокок, гемофільні палички. Незначна роль у мікробіоценозі вмісту порожнини ротоглотки цих хворих належить аллохтонним

пептострептококам, пептококу, термофільному стрептококу, кишковій паличці, клебсієлам і піогенному стрептококу.

У пацієнтів із ЦД 1 типу, хворих на ХГВЩС, провідна роль у мікробіоценозі вмісту порожнини ротоглотки належить також лактобактеріям, але вона знижена на 29,91%, порівняно з таким же показником у хворих на ХГВЩС без супутньої патології, тобто ЦД 1 типу сприяє зниженню ролі лактобактерій у мікробіоценозі порожнини ротоглотки.

Також відзначається зниження ролі в мікробіоценозі вмісту порожнини ротоглотки пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, хворих на ХГВЩС, у порівнянні з хворими на ХГВЩС без супутньої патології, біфідобактерій на 15,33%, слинного стрептокока - у 2,4 раза, а пептострептококи і термофільні стрептококи елімінують із біотопу. На такому фоні у пацієнтів із ЦД 1 типу, хворих на ХГВЩС, порівняно із хворими на ХГВЩС без супутньої патології, зростає роль у мікробіоценозі порожнини ротоглотки патогенних та умовно патогенних пневмокока на 42,66%, біогенного стрептокока - у 2,16 раза, гемофільних бактерій - на 27,11%, мораксел - на 17,41%, дріжджоподібних грибів роду Candida - на 63,27%, бактероїдів - на 24,28%, превотел - 37,73%, пептокока - у 3,85 раза, золотистого стафілокока - на 17,50%, клебсієл - у 2,22 рази. Крім того, у цих хворих настає контамінація порожнини ротоглотки псевдомонадами, ентеропатогенними ешерихіями, клебсієлами, ентерококами і пропіоновокислими бактеріями. Таким чином, хронічний гнійний процес у верхньощелепній пазусі у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу розвивається на фоні сформованого дисбактеріозу/дисбіозу ротоглотки I ступеню у 6,0%, II ступеню - у 28,0% хворих і III ступеню - у 66,0% хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт, а бактерії, що контамінують ротоглотку досягають високого популяційного рівня (від 4,33±0,14 до 5,69±0,09 lg КУО\мл).

Висновки

1.У пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт, відмічаються більш глибокі негативні зміни таксономічного складу мікробіоти вмісту порожнини ротоглотки. При цьому знижується індекс постійності, частота зустрічання та індекс видового домінування лактобактерій, біфідобактерій, слинного стрептокока, лактокока, епідермального стафілокока і зростають ці аналітичні показники у патогенних та умовно патогенних пневмококів, піогенного стрептококу, золотистого стафілококу, гемофільних паличок, мораксел, дріжджоподібних грибів роду Candida та інших. Хронічний гнійний процес у верхньощелепних пазухах у хворих на цукровий діабет 1 типу розвивається на фоні сформованого дисбіозу ротоглотки: 1 ступеня у 6,0%, 2-го ступеня - у 28% хворих та 3 ст. - у 66% пацієнтів.

2. За популяційним рівнем, коефіцієнтом кількісного домінування і коефіцієнтом значущості у вмісті порожнини ротоглотки пацієнтів із ЦД I типу, хворих на ХГВЩС, порівняно з хворими на ХГВЩС без супутньої патології, знижується роль у мікробіоценозі лактобактерій, біфідобактерій, слинного стрептокока та інших автохтонних облігатних бактерій і зростає біологічна роль у біотопі патогенних та умовно патогенних пневмокока, піогенного стрептокока, гемофільних бактерій, мораксел та ін. Бактерії, що контамінують рото глотку, досягають високого популяційного рівня (від 4,33±0,14 до 5,69±0,09 lg КУО\мл).

3. ЦД 1 типу чинить негативний вплив на таксономічний склад і популяційний рівень мікробіоти порожнини ротоглотки хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт, погіршуючи розвиток та важкість перебігу останнього.

Перспективи подальших досліджень

Одержані результати та виявлені порушення мікробіоценозу слизової оболонки ротоглотки та кишківника є підставою для розробки адекватної лікувальної тактики з застосуванням пробіотиків (симбітер, лактовіт, біфіформ, лактіале, лінекс) у лікуванні та реабілітації хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синуїт з цукровим діабетом 1 типу [1, 2, 3].

Література. 1. Заболотная Д.Д. Применение пробиотических препаратов при лечении пациентов с хроническими заболеваниями ЛОР-органов / Д.Д. Заболотная / / Ж. вуш., нос. і горл. хвороб. - 2005. - №3-с. - С.99. 2. Заболотна Д.Д. Клініко-експериментальне обгрунтування застосування пробіотиків в комплексній терапії хронічних неспецифічних запальних та алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів: Автореф.дис.д.мед.н.,-К.-2010.- 47с. 3. Заболотный Д.И. Применение новых пробиотических препаратов при лечении хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей / Д.И. Заболотный, Л.И. Волосевич, О.Г. Вольская, И.С. Зарицкая, Д.Д. Заболотная // Тези IX з'їзду оториноларингологів України. - К.: ІЦ "Медпроминфо", 2000. - С. 59. 4. Каспрук Н.М. Провідні збудники негоспітальної пневмонії та їх імуносупресивні властивості / Н.М.Каспрук, Л.І. Сидорчук, С.А.Левицька (та ін.). Бук. Мед. вісник, 2013, т.17, №3(67) - с.22-27. 5. Минцер О.П., Шатунов В.Б. и др. Методы обработки медицинской информации.- Киев: Вища школа, 1991.- 271с. 6. Сидорчук І.Й., Ляшук Р.П., Пашковська Н.В., Ляшук П.М., Маслянко В.А., Павлович Л.Б., та ін. Дисбіоз кишечнику в діабетології: 2-е видання. - Чернівці: медуніверситет.- 2007.- 120с. 7. Bergey" Manual of Systemic Bacterology. 2-th ed.\D.R. Boone, R.W. Gastenhdz, M.George (et.al), New York: Springerververiag, 2001, - 679p. 8. Manuel of clinical microbiology. P.R. Murray, E. I. baron, I. H. Jorgersen (et. al). Washington: ASM Press. - 2003. - 517 p. 9. Сидорчук Л.І. Мікробіота порожнини товстої кишки у

спленектомованих білих щурів / Л.І.Сидорчук // Хірургія Донбасу. -2012. -№1. - С.39-46. 10. Журавльов А.С., Сидоренко Н.М. Вплив мікробних популяцій на характер клінічних проявів хронічного риносинуїту // Ринологія.- 2006. -№2.- С.16-18.

НАРУШЕНИЕ ТАКСОНОМИЧЕСКОГО СОСТАВА МИКРОБИОТЫ РОТОГЛОТКИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА СОВМЕЩЕННЫМ С ХРОНИЧЕСКИМ ГНОЙНЫМ ГАЙМОРИТОМ

О.А.Мазур

Резюме. Проведено бактериологическое и микологическое исследование содержимого полости ротоглотки 35 пациентам с хроническим гнойний гайморитом и 50 пациентам с хроническим гнойний гайморитом, больных сахарным диабетом (СД) 1 типа. За популяционным уровнем, коэффициентом количественного доминирования и коэффициентом значительности в содержимом полости ротоглотки пациентов с СД 1 типа, больных хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом (ХГВЧС), в сравнении с больными ХГВЧС без сопутствующей патологии, снижается роль в микробиоценозе лактобактерий, бифидобактерий, слюнного стрептококка и других автохтонных облигатных бактерий и повышается биологическая роль в биотопе патогенных и условно патогенных пневмококка, пиогенного стрептококка, гемофильных бактерий, мораксел и др. Бактерии, что контаминируют ротоглотку и содержимое полостей верхнечелюстных синусов достигают высокого популяционного уровня (от 4,33±0,14 до 5,69±0,09 lg КОЕ\мл).

При хронических гнойных синуситах у больных сахарным диабетом 1 типа в содержимом полости ротоглотки обнаруживаются ассоциации автохтонных облигатных и факультативных условно патогенных и алохтонных микроорганизмов, которые состоят из трех видов микроорганизмов у 3(6%) больных, из 4-х у 41(82%) и з 5 у 6(12%) пациентов.

Хронический гнойный процес в верхнечелюстных синусах у больных сахарным диабетом 1 типа розвивается на фоне сформированого дисбиоза ротоглотки: 1 степени у 6,0%, 2 степени - у 28% больных и 3 степени - у 66% пациентов, который характеризируется выраженым дефицитом автохтонных облигатных анаэробных та аэробных бактерий (бактерии рода Bifidobacterium, Lactobacillus, Propionibacterium, S.salivarius, L.lactis) и контаминацией биотопа патогенными та условно патогенными S.pneumoniae, S.pyogenes, S.aureus, S.epidermiditis, H.influenzae, M.catharralis, Enterobacter spp., Klebsiella spp., E.coli и другими микроорганизмами. СД 1 типа негативно влияет на таксономический состав и популяционный уровень микробиоты полости ротоглотки больных ХГВЧС, осугубляя развитие и тяжесть течения последнего.

Ключевые слова: хронический верхнечелюстной синусит (гайморит), ротоглотка, микрофлора, дисбиоз, сахарный диабет 1 типа.

TAXONOMIC CONTENT DISORDERS OF MICROBIOTA ORAL PHARYNX IN PATIENTS WITH CHRONIC PURULENT SINUSITIS COMBINED WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

O.O.Mazur

Abstract. Bacteriological and mycological examinations of 35 samples of oral pharynx of patients with chronic purulent maxillary sinusitis and 50 samples of chronic purulent maxillary sinusitis against a back ground of type 1 diabetes mellitus have been conducted.

The role of lactobacteria, bifid bacteria and salivary streptococcus in microbiocenosis decreases, and biological role of pathogenic and opportunistic pneumococcus, pyogenic streptococcus, hemophilic bacteria, etc. increases in the biotope by their population level, quantitative domination coefficient, and significance coefficient in the content of the oral pharynx of patients with Type I diabetes (insulin-dependent) and chronic purulent sinusitis as compared to the patients with chronic purulent maxillary sinusitis without comorbid pathology. Bacteria contaminating the oral pharynx and are in high population level (from 4,33± 0,14 to 5,69±0,09 lg U/ml).

In case of chronic purulent sinusitis in patients with type I diabetes mellitus the oral pharynx contains associations of autochthonic obligate and optional psuedopathogenic and allochthonic germs consisting of three types of microorganisms in 3 (6%) patients, 4 out of 41 (82%) and 5 out of 6 (12%) of patients.

Chronic purulent process in the maxillary sinuses in patients with type I diabetes mellitus develops againsta back ground of generated dysbiosis of the oral pharynx: 1 degree in 6,0%, 2 degree in 28%, and 3 degree in 66% of patients, characterized by a pronounced deficiency of autochthonic obligate anaerobic and aerobic bacteria (Bifidobacterium, Lactobacillus, Propionibacterium, S.salivarius, L.lactis) and biotopic contamination with pathogenic and pseudopathogenic microorganisms like S.pneumoniae, S.pyogenes, S.aureus, S.epidermiditis, H.influenzae, M.catharralis, Enterobacter spp., Klebsiella spp., E.coli etc. Type I diabetes causes a negative effect on the taxonomic content and population level of the oral-pharyngeal microbiota of patients with chronic purulent maxillary sinusitis aggravating its development and severity of the course.

Key words: sinusitis (highmoritis), oral pharynx (fauces content), microflora, dysbiosis, diabetes.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.97-103.

Надійшла до редакції 10.02.2015
Рецензент – проф. С.Є. Дейнека
© О.О. Мазур, 2015

УДК 612.118.221.2+616.15-097.34]-053.31:[612/357/131/616/36-004.5

В.Ф. Мислицький,

О.Г. Чернюх1

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці
1- міський клінічний пологовий будинок №1

ВПЛИВ ГРУПОВИХ ТА РЕЗУСНИХ ОЗНАК У НЕМОВЛЯТ ВІД МАТЕРІВ ІЗ 0(I) RH (+) ГРУПОЮ КРОВІ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ПУПОВИННОГО БІЛІРУБІНУ

Ключові слова: *група крові за системою АВ0, концентрація білірубіну, гіпербілірубінемія.*

Резюме. *Проведено дослідження щодо генетичного розподілу груп крові в немовлят, народжених від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові. Виявлений вплив групових та резусних генетичних детермінант на величину концентрації пуповинного білірубіну.*

Вступ

У ризику виникнення гіпербілірубінемії ізоімунізація на фоні АВ0 несумісності знаходиться на першому місці (81%), випереджаючи Rh-імунізацію (19%). Проведення профілактики в групі потенційних матерів із негативним резусом у промислово розвинутих країнах, сприяє зниженню випадків Rh-ізоімунізації, яка залишається, на жаль, досить поширеним явищем у країнах, що розвиваються [5, 7, 11].

Несумісність між матір'ю та дитиною за системою АВ0 зустрічається приблизно в 15% від усієї кількості вагітних, але симптоматично гемолітична хвороба виникає тільки в 5% новонароджених цієї групи [10]. Діти за АВ0 несумісністю можуть мати надзвичайно швидкий ріст загального білірубіну сироватки крові, особливо в перші 12-24 год після народження [9]. Як правило, моніторинг концентрації величини загального білірубіну проводиться в пуповинній крові. У випадку перевищення його порогової величини, згідно протоколів ведення новонароджених, повторюють його визначення при необхідності скринінгу в часовому режимі в крові немовлят.

Концентрація білірубіну сильно відрізняється в дітей раннього віку, залежно від раси, типу харчування, генетичних факторів, супутніх захворювань та ін. [5-7, 10].

Гемолітична анемія, на підґрунті ізоімунних антитіл є основним фактором ризику в розвитку тяжкої гіпербілірубінемії та білірубіну нейротоксичності з прогресуванням виникнення ядерної жовтухи. Найбільшою групою за чисельністю серед вагітних із можливістю ізоімунізації є матері з 0(I) Rh(+) групою крові. Упродовж 2013 року нами було обстежено новонароджених від матерів за цією детермінантою, показаний природний розподіл груп крові та середній рівень вмісту сироваткового білірубіну в пуповинній крові [8]. Отримані результати спонукали нас провести аналогічні дослідження щодо природного розподілу групових та резусних детермінант у малюків, які народилися від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові, впродовж 2014 року на базі лабораторії відділення анестезіології з ліжками для палат інтенсивної терапії міського клінічного пологового будинку № 1, м. Чернівці.

Матеріали і методи

Проведено дослідження материнської та пуповинної крові (обстеження дитячої крові проводили в разі необхідності) для визначення групи крові за системою АВ0 та Rh-фактором (за системою анти-D).

Дослідження щодо визначення групи та Rh-фактора проводилося згідно наказу №164 Міністерства охорони здоров'я України від 05.07.1999 р. "Про затвердження інструкцій, регламентуючих діяльність закладів служби крові України", а саме "Інструкція з визначення груп крові за системами АВ0 та резус" [1].

Групова приналежність крові пацієнтів досліджувалася реакцією аглютинації за допомогою реактивів: стандартними еритроцитами й моноклональними антитілами (цоліклони анти-А, анти-В та анти-АВ). Використовувалися цоліклони анти-А, анти-В двох різних серій.

Стандартні еритроцити А (II) та В(III) для визначення груп крові виготовляли в лабораторії при установі служби крові Чернівецького обласного центру служби крові (ЧОЦСК) із зазначенням на них серії та терміну придатності.

Стандартні еритроцити готували з крові донорів (згідно інструкції щодо забору й обліку крові, яку отримують від донорів, малими дозами, для приготування стандартних еритроцитів). Моноклональні антитіла - еритротест-цоліклони виробництва Російської Федерації, м. Москва "Гематолог", які сертифіковані на території України. Визначення Rh-фактору проводилось анти-

©В.Ф. Мислицький, О.Г. Чернюх, 2015

Rh0(D) IgM моноклональним реагентом фірми "Гематолог".

У пуповинній та дитячій крові був визначений рівень загального білірубіну та його фракцій, як одного з важливих біохімічних прогностичних критеріїв розвитку ГХН.

Визначення білірубіну та його фракцій проводилося згідно уніфікованої методики за методом Єндрашика набором реактивів виробника ТОВ НВП "Філісіт-Діагностика" (Дніпропетровськ, Україна). Як прилад для вимірювання оптичної густини розчинів використано фотоелектроколориметр КФК-2.

Статистичну обробку результатів проводили з визначенням середньоарифметичної M та її стандартної похибки m (σ n). Для порівняльного аналізу вибірок було використано рангові критерії Краскела-Уолліса й U-Уілкоксона.

Обговорення результатів дослідження

Упродовж 2014 року від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові народилося, 553 немовляти, в тому числі чотири двійні. Розподіл груп майже у половині випадків відтворював материнські детермінанти (рис. 1). Генетичний розподіл інших груп крові за системою AB0 та Rh мав наступний вигляд: з 0(I) Rh(-) - 6,51%, з A(II) Rh(-) - 2,17%, з B(III) Rh (-) -1,45%, з B(III) Rh(+) - 13,2%.

Незалежно від групової характеристики більшість немовлят, а саме: 89,87% успадкували позитивний Rh-фактор, на противагу мінорному негативному (10,13%) [2, 4].

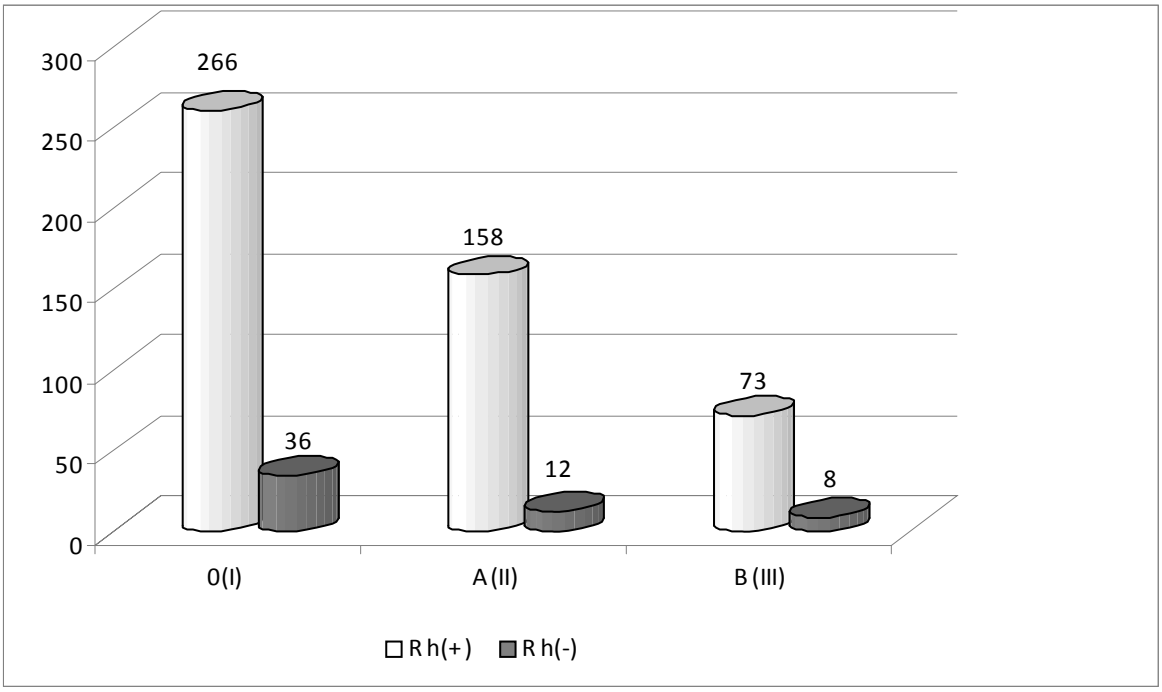

Рис.1. Розподіл груп крові та резус-фактору в немовлят від матерів з 0(I) Rh(+) групою крові (кількість осіб)

Рівень загального білірубіну в пуповинній крові був визначений у 543 випадках, за виключенням десяти гемолізів, які мали місце при заборі біоматеріалу.

Середній вміст загального білірубіну в пуповинній крові знаходився в межах 40,7 мкмоль/л. Найнижчий показник - 35,0 мкмоль/л, був характерним для новонароджених з 0(I) Rh(+) групою крові (таб.1). Використання параметричного t-критерія Стьюдента не виявило вірогідних відмінностей між групами за даним показником. При порівнянні всіх шести груп між собою за непараметричним критерієм Краскела-Уолліса, фактор групи та резусу впливає на ознаку - величину загального білірубіну ($p<0,01$). Навіть при порівнянні групових характеристик, незалежно від резусної детермінанти, група крові за системою AB0, є вагомим фактором впливу на ознаку ($p<0,01$).

При використанні критерія U-Уілкоксона, для порівняння груп між собою щодо величини загального білірубіну, спостерігалася вірогідна відмінність. За контрольну групу для порівняння приймали 0(I) Rh(+), яка є ідентичною материнській за досліджуваними ознаками, а отже, "найкомфортнішою" в плані дозрівання гепатобіліарної системи немовляти (таб. 2). Цікаво, що резусна детермінанта не є вагомим критерієм для 0(I) групи крові, але у випадках A(II) та B(III) груп крові, Rh-фактор, відмінний від материнського, вірогідно впливав на ознаку (таб. 3).

Обрані статистичні моделі підтверджують

Таблиця 1

Розподіл вмісту білірубіну в пуповинній крові (мкмоль/л) новонароджених від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові (M±m)

0(I) Rh(+) (n=260)	0(I) Rh(–) (n=34)	A(II) Rh(+) (n=158)	A(II) Rh(–) (n=12)	B(III)Rh(+) (n=71)	B(III)Rh(–) (n=8)
35,0 ± 0,48	36,8 ± 1,46	40,7 ± 0,99	38,1 ± 3,81	40,3 ± 1,50	37,4 ± 3,19

Таблиця 2

Порівняння груп крові малюків відносно контрольної (0(I) Rh(+)) за величиною концентрації пуповинного білірубіну з використанням критерію U-Уілкоксона

У порівнянні з 0(I) Rh(+) (n=260)	0(I) Rh(–) (n=34)	A(II) Rh(+) (n=158)	A(II) Rh(–) (n=12)	B(III)Rh(+) (n=71)	B(III)Rh(–) (n=8)
	*p>0,05	*p>0,05	p<0,05	*p>0,05	p<0,01

Примітка: *p – немає вірогідних відмінностей

Таблиця 3

Порівняння груп крові малюків відносно контрольної щодо Rh-детермінанти за фактором концентрації пуповинного білірубіну з використанням критерію U-Уілкоксона

Rh(+) у порівнянні з Rh(-)	0(I)	A(II)	B(III)	Усі групи разом
	*p>0,05	p<0,01	p<0,01	*p>0,05

Примітка: *p – немає відмінностей

вплив генетичних групових детермінант на величину концентрації білірубіну в пуповинній крові, а отже, на можливий прогностичний розвиток гемолітичної хвороби новонароджених, залежно від розподілу за системами АВ0 та Rh-фактор.

Найвища достовірність відмінностей для величини пуповинного білірубіну спостерігалася для B(III) Rh(-) групи крові (табл. 2), що свідчить про її найбільшу "аномальність" у порівнянні з материнськими характеристиками. Якщо A(II) група крові генетично розповсюджена у регіоні, то B(III) зустрічається значно рідше, а отже, вона є найменш характерною груповою детермінантою, особливо у поєднанні з негативним Rh-фактором, про що свідчила незначна чисельність новонароджених із такими груповими ознаками від загальної кількості (1,45%).

Згідно джерел літератури, гемолітична хвороба новонароджених за системою АВ0 у немовлят з B(III) групою крові характеризується найбільш вираженим патологічним гемолізом, ніж у дітей з A(II) групою крові [3], але частота її прояву в 1,5 раза нижча, ніж у новонароджених з A(II) групою [5].

Прояви гіпербілірубінемії різного ступеня спостерігалися у 22,78% немовлят з A(II) Rh(+)та в 17,8% новонароджених із B(III) Rh(+) групою крові. Тобто, у кожного п'ятого-шостого немовляти, з групою крові, відмінною від материнської, були прояви (меншою чи більшою мірою) підвищеного вмісту білірубіну. Етіологія та патогенез гіпербілірубінемії в кожному окремому випадку були відмінними, але несумісність за системою АВ0, відіграє в цьому механізмі одну з провідних ролей.

Згідно джерел літератури, при несумісності крові матері й плоду одночасно за двома детермінантами, як правило, розвивається гемолітична хвороба за груповими антигенами, як найсильнішими [3,6]. За нашими спостереженнями, проявів гіперблірубінемії в немовлят за двома, відмінними від материнських, ознаками були відмічені в однієї особи з B(III) Rh(-) та у трьох випадках з A(II) Rh(-) групами крові.

Висновки

Отже, порівняльний аналіз показників величини загального білірубіну в пуповинній крові новонароджених щодо розподілу груп крові відносно материнської O(I) Rh(+), дає можливість говорити про вплив групових та резусних факторів на досліджувану ознаку.

Найбільше вірогідних відмінностей спостерігали у вибірках з супротивними материнській ознаками груп крові.

Відмінні характеристики груп крові немовлят від материнської за обома критеріями (групи та резусу) можуть бути критичними для прояву ГХН, особливо у малюків з A(II) Rh(-) групою

крові. Загальна кількість новонароджених із такими ознаками була досить незначною: лише 2,17% від матерів із 0(I) Rh(+), але кожна четверта дитина у цій групі мала прояви гіпербілірубінемії.

Гемолітична хвороба новонароджених за АВ0-несумісністю найчастіше спостерігається за антигеном А, який характеризується домінантним проявом у немовлят Буковинського регіону від матерів із 0(I) Rh(+) групою крові.

Перспективи подальших досліджень

Оцінити ретроспективний розподіл груп крові у новонароджених від матерів з 0(I) Rh(+) групою крові за 2013 - 2014 роки, провести їх порівняльний аналіз.

Література. 1.Інструкція з визначення груп крові за системами АВ0 та резус. Міністерство охорони здоровя України. Наказ від 05.07.1999 №164 "Про затвердження інструкцій регламентуючих діяльність закладів служби крові України" - режим доступу: mozdocs.kiev.ua/view.php?id=565. 2.Дранник Г.Н., Дизик Г.М. Генетические системы крови человека и болезни. - К.: Здоровье, 1990. - 200 с. 3.Меркулова Н.Н. Гемолитическая болезнь новорожденных по антигенам системы АВ0 - серологический скрининг / Н.Н. Меркулова, И.Р. Валиахметов // Вестник Тюменского государственного университетаю - вып. 6, 2007. - С.101 - 108. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: http://cyberleninka.ru/article/n/gemoliticheskaya-bolezn-novorozhdennyh-po-antigenam-sistemy-av0-serologicheskiy-skrining#ixzz3T3P7mqB8. 4.Нагервадзе М. А. Геногеография эритроцитарных (ABO, Rh-Hr, Kell, MN) антигенов среди населения Аджарской АР (Грузия) / М. А. Нагервадзе, С. И. Донсков // Новые задачи современной медицины: материалы междунар. науч. конф. (г. Пермь, январь 2012 г.). - Пермь: Меркурий, 2012. - С. 24-31. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: http://www.moluch.ru/conf/med/archive/51/1533/ 5.Садырина Л.Б. http://medical-diss.com/medicina/klinika-diagnostika-i-sovremennye-podhody-k-lecheniyu-gemoliticheskoy-bolezni-novorozhdennogo Клиника, диагностика и современные подходы к лечению гемолитической болезни новорожденного: автореф. дис... кан. мед. наук: 14.00.09 / Садырина Лариса Борисовна. - Пермь, Россия, 2006 г. 6.Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного. - М.: Триада - Х, 2004. - 192 с. 7.Чернюх О.Г. Ще раз до питання про гемолітичну хворобу новонароджених / О.Г. Чернюх, В.Ф. Мислицький // Клін. та эксперим. патол. - 2014. - Т.13, №4 (50). - С. 169 - 173. 8.Чернюх О.Г. Деякі генетичні та патологічні особливості гемолітичної хвороби новонароджених за АВ0-конфліктом / О.Г. Чернюх, В.Ф. Мислицький // Клін. та эксперим. патол. - 2014. - Т.13, №3 (49).- С. 199 - 203. 9.Dennery Phyllis A. Neonatal Hyperbilirubinemia / Phyllis A. Dennery, Daniel K. Stevenson // N Eng. J. Med. - 2001. - 344. - P. 581-590. [Електронний ресурс] - Режим доступу до журн.: http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200102223440807.10.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#. 11.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.

ВЛИЯНИЕ ГРУППОВЫХ И РЕЗУСНЫХ ПРИЗНАКОВ У МЛАДЕНЦЕВ ОТ МАТЕРЕЙ С 0(I) RH(+) ГРУППОЙ КРОВИ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ПУПОВИННОГО БИЛИРУБИНА

В.Ф. Мыслицкий, О.Г. Чернюх

Резюме. Проведено исследование относительного генетического распределения групп крови в младенцев, рожденных от матерей с 0(I) Rh(+) группой крови. Выявлено влияние групповых и резусных генетических детерминант на величину концентрации пуповинного билирубина.

Ключевые слова: группа крови за системой АВ0, концентрация билирубина, гипербилирубинемия.

INFLUENCE OF THE GROUP AND RHESUS SIGNS IN INFANTS FROM MOTHERS WITH 0(I) RH(+) BLOOD GROUP ON FUNIC BILIRUBIN CONSENTRATION

V. F. Myslytskiy, O.G. Chernyukh1

Abstract. Investigation concerning genetic distribution of the blood groups in infants dilivered by mothers with 0(I) Rh(+) blood group was carried out. Influence of the group and rhesus genetic determinants on the value of funic bilirubin was revealed.

Key words: blood group accoding to AB0 system, bilirubin consentration, hyper bilirubinemia.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

1Maternity Hospital № 1, Chernivtsi

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.104-107.

Надійшла до редакції 02.03.2015
Рецензент – проф. С.С. Ткачук
© В.Ф. Мислицький, О.Г. Чернюх, 2015

УДК 616.379-008.9-092:616.12-008.331.1:616.379-008.64

В.Д. Немцова

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ РЕГУЛЯЦИИ НА РАЗВИТИЕ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА

Ключевые слова: *инсулинорезистентность, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 тип, резистин, фактор некроза опухолей-α.*

Резюме. *Изучалась роль резистина как маркера развития сосудистого поражения при инсулинорезистентности, а фактора некроза опухоли-α - как раннего маркера развития инсулинорезистентности у больных с гипертонической болезнью и инсулинорезистентностью на разных этапах прогрессирования. Выявленная тесная взаимосвязь между инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией подтверждает важную роль адипокинов в развитии и прогрессировании гипертензии. Установлена ведущая роль адипоцит-производных цитокинов и провоспалительного состояния на фоне дисфункции эндотелия в патогенезе ожирения и гипертензии при сочетании с инсулинорезистентностью.*

Введение

По данным ВОЗ во многих странах наблюдается неуклонный рост встречаемости метаболического синдрома (МС), ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД2Т) [1]. В индустриальных странах распространённость МС среди населения старше 30 лет составляет 10-20% и наблюдается тенденция к повышению [1, 3]. В настоящее время считается, что одним из ключевых моментов в развитии МС является абдоминальный тип ожирения. Последнее десятилетие ознаменовалось интенсивным изучением причин частой ассоциации артериальной гипертензии (АГ) и ожирения, [3, 7, 10], среди которых феномен инсулинорезистентности (ИР) оказался одним из лидирующих механизмов [2,3]. Проспективные исследования доказали, что АГ развивается гораздо чаще у пациентов с гиперинсулинемией, чем у пациентов с нормальным уровнем инсулина. Это свидетельствует о том, что ИР является одним из факторов риска развития АГ. Существует и альтернативная концепция, согласно которой АГ ведет к появлению ИР. Несмотря на интенсивное изучение этой проблемы в последние годы, не выработано единого мнения по этому вопросу.

В исследованиях, посвященных изучению гормонов жировой ткани, показано, что адипокины, за исключением адипонектина, снижают чувствительность периферических тканей к инсулину, что сопровождается повышением степени выраженности ИР, которая является основным звеном в патогенезе СД2Т [2, 6, 8, 9]. Уже на стадии ИР и связанной с ней гиперинсулинемии, когда еще имеет место нормальная толерантность к глюкозе, отмечается повышенный риск развития кардиоваскулярных осложнений, однако, степень, их зависимости от общепринятых факторов риска (или они являются посредниками), остается невыясненной. В настоящее время активно обсуждается роль резистина как вещества, потенциально связывающего ожирение с сахарным диабетом. Принимая во внимание его участие в стимуляции механизмов воспаления, активации эндотелия и пролиферации клеток гладкой мускулатуры сосудов, данный цитокин также интересен как возможное связующее звено между метаболическими и сосудистыми заболеваниями. Некоторые исследователи предлагают рассматривать его в качестве маркера или даже этиологического фактора развития сосудистых заболеваний при МС [2, 5, 7].

Важное место в современной нейроэндокринной теории развития МС и заболеваний сердечно-сосудистой системы отводится фактору некроза опухоли (TNF-α) [7]. С современных позиций TNF-α рассматривают в качестве медиатора ИР и регулятора энергетического метаболизма в организме, что предоставляет возможность использовать данный цитокин, как ранний маркер развития сахарного диабета.

Данное исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины и клинической фармакологии ХНМУ "Визначити клініко-фарма-

©В.Д. Немцова, 2015

когенетичні аспекти ефективності терапії пацієнтів метаболічним синдромом", номер государственной регистрации 0108U007047.

Цель исследования

Определить изменения плазменной концентрации резистина и TNF-α у больных с ГБ и ИР на различных этапах прогрессирования - от стадии нарушенной толерантености глюкозы до СД2Т.

Материалы и методы

В исследование включено 134 пациента (51 мужчина и 83 женщины) в возрасте (52,6 ± 7,3) года с ГБ II стадии, 2 и 3 степени с ИР и СД2Т. В исследование не включали пациентов с первично выявленной и нелеченной ГБ, СД 1-го типа и другими эндокринологическими нарушениями. При отборе пациентов были использованы модифицированные критерии ATP III (2005), одобренные в Европейских рекомендация по лечению АГ 2007 года, и рекомендованные Украинским обществом кардиологов 2008 года [10].

Больные были распределены на 3 группы. Первую группу составляли пациенты с ГБ (n =42), 2-ю группу - пациенты, у которых были определены ИР и ГБ (n = 46), 3-ю группу - пациенты с СД2Т и ГБ (n = 48). Контрольную группу составили 20 практически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с исследуемой выборкой пациентов. Работа выполнялась в соответствии с существующими стандартами и требованиями Комиссии по этике и деонтологии ГУ "Национальный Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины".

Уровень артериального давления (АД) оценивали по среднему АД, полученному в результате трех измерений через 2 - минутные интервалы в положении сидя. Индекс массы тела (ИМТ) определяется по формуле: ИМТ = вес (кг)/рост ($м^2$). Для определения ИР использовали индекс HOMA - IR. Концентрацию инсулина натощак в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом, критериями гиперинсулинемии считали уровень инсулина натощак >12,5 мЕд/мл. Определение концентрации глюкозы натощак проводили глюкозоксидазным методом. Определение уровня общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) проводили в сыворотке крови ферментативным фотоколориметрическим методом по стандартной методике. Уровень TNF-α, резистина в плазме крови определяли иммуноферментным методом согласно прилагаемой инструкции. Полученные результаты анализировали с помощью стандартного пакета программ STATISTICA 6.0. Расхождения между сравниваемыми показателями были достоверны, если значения были больше или равны 95% ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов исследования

Проведение анализа антрометрических показателей выявило достоверные различия в показателях ИМТ, САД и ДАД между 1-й и 3-й группой пациентов (22,1 ± 2,5 кг/$м^2$ и 30,4 ± 1,82 кг/$м^2$; 135,0 ± 7,2 мм рт.ст. и 167,2±7,3 мм.рт.ст.; 85,4±5,01 мм.рт.ст. и 94,6±8,62 мм.рт.ст., соответственно; $p<0,05$). Между лицами 2-й и 3-й групп не было установлено статистически значимых отличий в показателях веса и ИМТ (86,44 ± 7,21 кг и 92,3±10,05 кг; 28,7±2,74 кг/$м^2$ и 30,5±1,82 кг/$м^2$, соответственно; $p>0,05$), в то же время величины САД и ДАД статистически различались (155,0 ± 8,92 мм рт.ст. и 168,1 ± 6,82 мм рт.ст.; 91,6 ± 5,8 мм рт.ст. и 97,3 ± 6,2 мм рт.ст., соответственно; $p<0,05$). Анализ изучаемых параметров у здоровых добровольцев выявил достоверные отличия со всеми группами больных.

При изучении показателей липидного обмена наблюдалась четкая тенденция к увеличению атерогенных фракций (ТГ, ХС ЛПНП) на фоне повышения значений ОХС и к уменьшению ХС ЛПВП у исследуемой выборки пациентов по сравнению с группой контроля (табл.).

Не обнаружено существенных различий в показателях ХС ЛПНП и ХС ЛПВП между пациентами 2-й и 3-й групп соответственно ($p>0,05$), в то же время в этих группах концентрации ТГ достоверно различаются ($p<0,05$).

Изучение углеводного обмена показало выраженные отличия уровня глюкозы в группе пациентов с ГБ и пациентов с ГБ на фоне ИР ($p < 0,05$). Уровень инсулина натощак оказался в 1,4 раза выше во 2-й группе пациентов и почти в 2 раза выше в 3 группе по сравнению с контрольной группой ($p<0,05$). HOMA-IR во 2-й и 3-й группах был значительно выше, чем в контрольной группе и группе больных с АГ, этот индекс между 2-й и 3-й группами также достоверно отличался ($p<0,05$).

Исследование уровня резистина позволило виявить его динамику схожую с таковой при изучении инсулина и уровня глюкозы. Так, в случае сочетания ГБ с СД2Т он был достоверно выше, чем в группе контроля ($p<0,05$). Однако уровни резистина между 2 и 3 группами достоверно не отличались ($p>0,05$). Циркулирующий в крови резистин значительно повышался параллельно

Таблиця

Показатели липидного и углеводного обменов, концентрации провосполительных цитокинов в исследуемой когорте больных (пациентов)

Показатели	**Группа контроля (n = 20)**	**ГБ (n = 42)**	**ГБ+ИР n=46**	**АГ+СД (n = 48)**
ОХС, ммоль/л	4,76 ± 0,59	4,75 ± 0,54	5,36 ± 0,61 P* < 0,05	6,05 ± 0,27 P < 0,05 P** < 0,05
ТГ, ммоль/л	1,07 ± 0,2	1,06 ± 0,24	1,63 ± 0,56 P < 0,05 P* < 0,05	2,3 ± 0,46 P < 0,05 P* < 0,05 P** < 0,05
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,47 ± 0,29	1,45 ± 0,22	1,13 ± 0,21 P* < 0,05	1,08 ± 0,04 P* < 0,05 P** > 0,05
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,61 ± 0,32	2,83 ± 0,17	3,87 ± 0,52 P < 0,05 P* < 0,05	3,92 ± 0,68 P < 0,05 P* < 0,05 P** > 0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	4,54 ± 0,29	4,72 ± 0,34	5,68 ± 0,31 P* < 0,05	5,93 ± 0,44 P* < 0,05 P** > 0,05
Уровень инсулина, мклЕд/мл	9,80 ± 2,3	9,73 ± 3,4	13,9 ± 4,2 P < 0,05	18,6 ± 7,2 P < 0,05
HOMA-IR	2,23 ± 0,38	2,33 ± 0,27	3,43 ± 0,37 P < 0,05 P* < 0,05	4,71 ± 2,4 P < 0,05 P* < 0,05 P** < 0,05
Резистин, нг/мл	10,2 ± 2,58	10,6 ± 2,83	19,54 ± 6,01 P < 0,05 P* < 0,05	23,6 ± 4,8 P < 0,05 P* < 0,05 P** > 0,05
Концентрация ФНО-α, пг/мл	7,31± 1,17	11,35 ± 1,62	19,37 ± 1,04 P < 0,05 P* < 0,05	28,11 ± 1,83 P < 0,05 P* < 0,05 P** > 0,05

Примечание: P - достоверность различий по сравнению с контрольной группой; P* - достоверность различий по сравнению с 1-й гр. пациентов; P** - достоверность различий между 2-й и 3-й группами больных

концентрациям инсулина натощак, глюкозы натощак и липидов (ОХС и ТГ), подтверждая тем самым, что причины повышения уровня относятся к увеличению адипозности.

Концентрация провоспалительного цитокина TNF-α возрастает с прогрессированием метаболических нарушений, причем повышение веса, уровня ТГ и глюкозы коррелируют с повышением концентрации TNF-α (r = 0,340, p=0,021; r=0,415, p = 0,001; r = 0,042, p = 0,014). Сама же концентрация цитокина в плазме крови изменяется от группы к группе, но статистические различия наблюдаются между первой и второй группами и первой и третьей группами пациентов (p<0,05), между группами пациентов с АГ и ИР и АГ и СД2 достоверных различий не было, хотя наблюдалась выраженная тенденция к увеличению этого показателя в группе пациентов с СД2Т. Корреляционный анализ показал наличие положительной зависимости между уровнем ТГ и весом тела (r=0,390, p=0,003) и между концентрациями ТГ и TNF-α (r =0,35, p=0,01).

Эпидемиологические исследования подтверждают важность взаимосвязи жировой ткани с ИР и глюкозотолерантностью (ГТ). Во Фрамингемском исследовании установлено, что увеличение массы тела на 5 % повышает риск развития АГ на 30 % в течение 4 лет [11]. В нашем исследовании наблюдается достоверное повышение уровня ФНО-α в плазме крови па-

циентов, коррелирующее с развитием метаболических нарушений. Развитие воспалительных процессов в данных патологических условиях сопровождается параллельным возрастанием содержания резистина на фоне прогрессирования гиперлипидемии. Проведение корреляцирнного анализа выявило прямую корреляцию между плазменным уровнем TNF-α и основными показателями ИР - уровнями глюкозы и инсулина натощак, что согласуется с данными Framinghan Offspring Study [Hivert M.F., 2008].

Прогрессирование МС и появление в диагнозе СД приводит к статистически достоверным изменениям показателей углеводного обмена. По нашим данным ИМТ больных СД2Т возрастает в 1.1 раз, по сравнению с группой ГБ+ИР. Концентрация резистина и TNF-α во 2-й и 3-й группах пациентов повышается по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с изолированной АГ ($p < 0,05$) и положительно коррелирует как с ИМТ ($r = 0,24$, $p<0,05$), так и с индексом HOMA- IR ($r = 0,37$, $p<0,05$), что согласуется с данными других авторов [12,15]. С другой стороны, резистин отрицательно коррелирует с концентрацией ХС ЛПВП ($r =- 0,19$, $p<0,05$). Эти данные могут указывать на важную роль исследуемых цитокинов в прогрессировании нарушения чувствительности тканей к инсулину. Имеющиеся данные дают возможность предположить, что резистин может регулировать массу жировой ткани через механизм отрицательной обратной связи: он повышается при дифференциации адипоцитов, но может тормозить, в свою очередь, адипогенез [15]. Этим, возможно, объясняется отсутствие существенных отличий в уровнях резистина между 2-й и 3-й группами ($p>0,05$).

Выводы

1.Данные этой работы подтверждают ранее высказанное предположение о дисфункции жировой ткани у больных с гипертонической болезнью как на фоне выявленной инсулинорезистентности, так с имеющимся сахарным диабетом 2-го типа.

2.Выявленная ассоциация повышенной продукции TNF-α и резистина у больных инсулинорезистентностью, СД2Т и гипертензией при отсутствии такой ассоциации у лиц контрольной группы, позволила авторам данного исследования предположить, что резистентность к инсулину может играть определенную роль в развитии у этих больных гипертензии. Тесная взаимосвязь между инсулинорезистентностью и артериальной гипертензией, выявленная в данном исследовании, подтверждает имеющееся предположение о важной роль адипокинов в развитии и прогрессировании гипертензии.

3.Результаты исследования подтверждают предположение, что в патогенезе ожирения и гипертензии при сочетании с инсулиновой резистентностью, ведущая роль принадлежит адипоцит-производным цитокинам и провоспалительному состоянию на фоне дисфункции эндотелия, что согласуется с результатами работ Ritchie S. A. [et al.] и Rabe K. [et al.]. По-видимому, высокое содержание резистина в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа можно считать определенным дополнительным вкладом в поддержании инсулиновой резистентности.

Перспективы дальнейших исследований

Дальнейшие исследования будут направлены на уточнение нейроиммуноэндокринных и адипоцитокиновых механизмов инсулинорезистентности, что будет способствовать разработке новых и рационализации имеющихся терапевтических подходов при метаболическом синдроме.

Литература. 1.Доклад о ситуации в области неинфекционных заболеваний в мире, 2010 г. (Исполнительное резюме) [Электронный ресурс]/ Всемирная организация здравоохранения. //Женева. - 2010.-Режим доступа к ресурсу:who.int›nmh/publications/ncd_report _summary _ru.pdf. 2.Кадыкова О.И. Роль гормонов жировой ткани в генезе инсулинорезистентности у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа/ О.И. Кадыкова / / Межд. мед.журнал -2012.-№4.-С.42-44. 3.Мычка В.Б. Метаболический синдром/ В.Б.Мычка, И.Е.Чазова. // Системные гипертензии. - 2009. - № 1. - С. 50 - 53. 4.Biasucci L. M. CDC/AHA Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease Application to Clinical and Public Health Practice Clinical Use of Inflammatory Markers in Patients With Cardiovascular Diseases/ L. M. Biasucci // Circulation.- 2004. -Vol. 110. -P. 560-567. 5.Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men/ / N. F. Chu, D. Spiegelman, G. S. Hotamisligil [et al.] // Atherosclerosis. - 2001. - Vol. 157.- P. 495-503. 6.Fonseca-Alaniz M. H. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice / M. H. Fonseca-Alaniz, J. Takada, M. I. Cardoso Alonso-Vale // J. Pediatr. - 2007. -Vol. 83 (5 Suppl). - P. S192-S203. 7.Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association /S. M. Grundy, J. I. Cleeman, S. R. Daniels [et al.] // National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. - 2005.- Vol.112.- P. 2735-2752. 8.Hivert M.F. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factoralpha with insulin resistance/ [Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS et al.].- J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2008.- Vol. 93. - P. 3165 - 3172. 9.The Metabolic Syndrome: Time for a Critical Appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes/[R.Kahn, J.Buse, E.Ferrannini, M.Stern]- Diabetes Care- 2005.-Vol.28.-P. 2289-2304. 10. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // J. Hypertens. - 2007. - Vol. 26, N. 6. -P.

1105-1187. 11.Visceral and subcutaneous adipose tissue volumes are cross-sectionally related to markers of inflammation and oxidative stress: the Framingham Heart Study / K. M.Pou, J. M. Massaro, U. Hoffmann [et al.] // Circulation. -2007. - Vol. 116. - P. 1234-1241. 12. Adipokines and Insulin Resistance/[Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G., Broedl U.C.].- Mol.Med. - 2008. - Vol.14(11-12). - P. 741-751. 13.Ritchie S. A. The role of insulin and the adipocytokines in regulation of vascular endothelial function / S. A. Ritchie, M.-N. Ewart, C. G. Perry [et al.] // Clinical Science.- 2004. - Vol. 107. - P. 519 - 532. 14. Prognostic Impact of Metabolic Syndrome by Different Definitions in a Population With High Prevalence of Obesity and Diabetes / G. D. Simone, R. B. Devereux, M. Chinali [et al.] // Diabetes Care. - 2007. - Vol. 30. - P. 1851-1856. 15. Steppan CM. Resistin and obesity-associated insulin resistance/ Steppan CM, Lazar MA// Trends. Endocrinol. Metab.- 2002.-Vol.13(1)-P.18-23.

ВПЛИВ НЕЙРОЕНДОКРИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ НА РОЗВИТОК ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

В.Д.Немцова

Резюме. У роботі вивчалася роль резистину як маркера розвитку судинного ураження при інсулінорезистентності, а фактора некрозу пухлин-α - як раннього маркера розвитку інсулінорезистентності у хворих з гіпертонічною хворобою та інсулінорезистентністю на різних етапах прогресування. Виявлений в даному дослідженні тісний взаємозв'язок між інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією підтверджує важливу роль адипокінів у розвитку та прогресуванні гіпертензії. Встановлена провідна роль адипоцит-похідних цитокінів та прозапального стану на тлі дисфункції ендотелію в патогенезі ожиріння і гіпертензії при поєднанні з інсуліновою резистентністю.

Ключові слова: інсулінорезістентность, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-й тип, резистин, фактор некрозу пухлин- α.

EFFECT OF NEUROENDOCRINE REGULATION ON THE DEVELOPMENT OF INSULIN RESISTANCE IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

V.D. Nemtsova

Abstract. Insulin resistance (IR) is a central mechanism of diabetes mellitus type 2 (DM) evolution and metabolic syndrome as a whole. It is closely related to such cardiovascular risk factors as hypertension and dyslipidemia. This study investigated the role of adipokine - resistin as marker of vascular lesions against a background of insulin resistance, and tumor necrosis factor-α - as an early marker of insulin resistance in patients with essential hypertension (H) and insulin resistance in various stages of progression. 134 patients with hypertension, insulin resistance and DM were included and distributed into 3 groups: 1 group- patients with hypertension, 2 group - patients with H and IR (n = 46), group 3 - patients with H and DM (n = 48). Control group - 20 healthy volunteers compared to age and sex. Fasting plasma levels of insulin, glucose, blood lipids, tumor necrosis factor-α, resistin were determined. HOMA-IR index was used for the IR determination. In this study a close relationship between insulin resistance and hypertension confirms the important role of adipokines in the development and progression of hypertension. The leading role of the adipocyte-derived cytokines and proinflammatory condition against a background of endothelial dysfunction in the pathogenesis of obesity and hypertension in combination with insulin resistance was determined.

Key words: insulin resistance, hypertension, diabetes mellitus type 2, resistin, tumor necrosis factor-α.

Kharkiv National Medical University

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.108-112.

Надійшла до редакції 01.03.2015
Рецензент – доц. О.А. Оленович
© В.Д. Немцова, 2015

УДК 615.322:582.751:615.273

М.О. Остапець,

В.А. Волковой,

Г.П. Фоміна

Національний фармацевтичний університет, Харків

ВИВЧЕННЯ ГОСТРОЇ ТОКСИЧНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ СУХОГО ЕКСТРАКТУ З ТРАВИ ГЕРАНІ БОЛОТНОЇ

Ключові слова: *гемостатична активність, сухий екстракт з трави герані болотної, гостра токсичність, ефективна доза.*

Резюме. *Стаття присвячена вивченню гострої токсичності та ефективної дози сухого екстракту з трави герані болотної. З'ясовано, що досліджуваний екстракт не виявляє токсичного впливу на функції життєво важливих органів та систем організму дослідних тварин, тому він відноситься до малотоксичних речовин (IV клас токсичності за класифікацією К.К.Сидорова з урахуванням шляху введення). Встановлено, що ефективна доза сухого екстракту з трави герані болотної на моделі спонтанного згортання крові у мурчаків (свинка гвінейська) складає 3 мг/кг маси тварини.*

Вступ

Пошук та створення лікарських препаратів рослинного походження - одна з найважливіших задач медицини. Цілеспрямований пошук біологічно активних речовин та вивчення їх фармакологічних властивостей є головним напрямком сучасної медицини. До складу фітопрепаратів входять біологічно активні речовини, тому вони можуть чинити різнобічний вплив на організм людини. Перевагою фітопрепаратів є відсутність побічних ефектів та звикання. За даними літератури трава і кореневища герані болотної містять комплекс біологічно активних речовин, таких як: дубильні речовини, флавоноїди, хінони, аскорбінова кислота, що мають широкий спектр фармакологічної активності (гемостатична, протизапальна, діуретична та знеболююча дії). ВУнародній медицині герань болотну застосовують при кровотечах: маткових, легеневих, носових та запальних процесах: ревматизмі, подагрі, однак більш вираженою є гемостатична дія [1].

Мета дослідження

Вивчитит гостру токсичність та ефективні дози сухого екстракту з трави герані болотної на експериментальних тваринах (мурчаках, щурах, мишах).

Матеріал і методи

При визначенні токсикологічних характеристик досліджуваного комплексу БАР вивчення гострої токсичності є першим етапом, метою якого є одержання інформації щодо безпечності сухого екстракту з трави герані болотної для здоров'я в умовах короткотривалої дії [8].

Вивчення гострої токсичності досліджуваного екстракту проводили на двох видах лабораторних тварин - білих нелінійних мишах та щурах обох статей за умов внутрішньочеревного та внутрішньошлункового введення. Згідно методичних рекомендацій ДФЦ України, лімітуючим показником при визначенні гострої токсичності є максимальна доза IV класу токсичності (малотоксичні речовини) з урахуванням шляху введення. Для внутрішньошлункового введення ця доза складає 5000 мг/кг маси тварини. Якщо при цьому не спостерігається загибелі тварин, введення більшої дози, як правило, є недоцільним [5].

На першому етапі вивчення гострої токсичності проводили внутрішньочеревне та внутрішньошлункове введення водного розчину досліджуваного екстракту мишам масою 18-23 г. Експериментальні тварини були розподілені на 5 груп: тваринам 1-4-ої груп вводили досліджуваний екстракт в дозах від 500 до 5000 мг/кг. П'ята група - інтактний контроль, яка отримувала дистильовану воду в об'ємі 1 мл.

На другому етапі дослідження токсичності проводили внутрішньошлункове та внутрішньочеревне введення досліджуваного екстракту в його максимальному діапазоні (5000 мг/кг) щурам масою 180-230 г.

Спостереження за загальним станом і поведінкою експериментальних тварин проводили протягом 14 днів. При цьому враховували зовнішній вигляд, особливості поведінки, інтенсивність та характер рухів, стан шерсті та інші показники [9, 10].

© М.О.Остапець, В.А.Волковой, Г.П.Фоміна, 2015

Середню ефективну дозу (ED_{50}) сухого екстракту з трави герані болотної визначали за методом спонтанного згортання крові, який базується на визначенні часу утворенння перших ниток фібрину [2]. Експеримент проводили на 36 білих нелінійних мурчаках масою 360±15 г, яким за 1 год до проведення досліду внутрішньошлунково вводили водний розчин досліджуваного екстракту в дозах 1; 3; 5; 7; 10 мг/кг. Інтактні тварини отримували дистильовану воду в об'ємі 1 мл. ED_{50} розраховували за методом Штабського Б.М., користуючись рівнянням прямої, яка проходить через дві точки:

$$\frac{У - У_1}{У_2 - У_1} = \frac{X - X_1}{X_2 - X_1}$$

де X_1, X_2 - значення двох крайніх досліджуваних доз, які призводять до ефекту менше та більше 50% тварин відповідно; У1, У2 - відповідні відсотки ефекту.

При вирішенні рівняння відносно Х, підставляли в формулу значення У, що дорівнюють 50%, 84% і 16% ефекту, що відповідають $ЕД_{50}$, $ЕД_{84}$, $ЕД_{16}$.

$$X = X_1 + \frac{(Y - Y_1)(X_2 - X_1)}{Y_2 - Y_1}$$

Похибку (m) середньої ефективної дози визначали за Міллером-Тейнтнером:

$$m = \pm \frac{2\sigma}{\sqrt{2N}}$$

Для визначення довірчих меж розраховували m·t (t - критерій Стьюдента). Достовірні межі ED_{50} знаходили при p=0,05 для числа ступенів свободи f= N-1 [6, 7].

При роботі з тваринами дотримувався Між - народний кодекс медичної етики (Венеція, 1983), "Європейська конвенція щодо захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальними та іншими науковими цілями" (Страсбург, 1986), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухваленими Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Directive 2010/63/EU of European Parlament and Council on the protection of animals used for scientific purposes та закон України "Про захист тварин від жорстокого поводження" №3477-IV від 21.02. 2006 р. [3].

Обговорення результатів дослідження

При вивченні гострої токсичності середньосмертельну дозу сухого екстракту з трави герані болотної при двох типах введенням щурам та мишам встановити не вдалося, оскільки навіть уведення максимальної дози 5000 мг/кг не супроводжувалося загибеллю тварин. Явищ вираженої інтоксикації у тварин у ході експерименту не було встановлено. Загальний стан тварин досліджуваних груп не відрізнявся від стану інтактних тварин: зберігалася координація рухів та тонус скелетних мязів, реакції на больові, тактильні та звукові подразники були адекватними, частота дихальння та ритм серцевих скорочень знаходилися в межах норми. Оскільки ЛД50 досліджуваного препарату не перевищує 5000 мг/кг, його можна віднести до IV класу токсичності - малотоксичні сполуки за класифікацією К.К. Сидорова [4].

При вивченні ефективної дози враховували залежність доза - ефект сухого екстракту з трави герані болотної. Результати дослідження предстaвлені в таблиці.

Таблиця

Залежність доза-ефект сухого екстракту з трави герані болотної на моделі спонтанного згортання крові у мурчаків, (n=6)

Доза, мг/кг	Час зсідання крові, с ($x + S_x$)	% зменшення часу зсідання крові
1	165,04 ± 1,05	23,9
3	104,23 ±1,26	52
5	169,38 ± 0,88	21,7
7	167,64 ± 1,25	22,8
10	166,78 ± 1,08	23,2
контроль	217,16 ± 1,85	0

$$ED_{50} = 1 + \frac{(50-24)(3-1)}{52-24} = 3\ мг/кг$$

$$ED_{84} = 1 + \frac{(84-24)(3-1)}{52-24} = 5{,}28\ мг/кг$$

$$ED_{16} = 1 + \frac{(16-24)(3-1)}{52-24} = 0{,}43 \text{ мг/кг}.$$

Тоді 2σ =ED84 - ED16 = 5,28 - 0,43 = 4,85 мг/кг

Середня похибка середньої ефективної дози за Міллером-Тейнтнером дорівнює:

$$m = \pm\frac{2\sigma}{\sqrt{2N}} = \pm\frac{2 \cdot 4{,}85}{\sqrt{2 \cdot 36}} = \pm 1{,}14$$

де, N - загальне число тварин у групах. Довірчі межі ED50 при p=0,05 mt=1,14·0,8=0,9. Таким чином, у результаті проведених розрахунків встановлено, що ефективна доза сухого екстракту з трави герані болотної дорівнює 3 мг/кг маси тварини. Нижня довірча межа - 1,86 мг/кг, верхня - 4,14 мг/кг.

Отже, у результаті проведених досліджень встановлено, що ефективна доза сухого екстракту з трави герані болотної складає 3 мг/кг.

Висновки

1. При визначенні гострої токсичності сухого екстракту з трави герані болотної визначити величину ЛД50 не вдалося, що свідчить про низьку токсичність досліджуваного засобу.

2. При дослідженні ЛД50 сухого екстракту з трави герані болотної максимальна доза не перевищує 5000 мг/кг, тому його можна віднести до IV класу токсичності - малотоксичні сполуки за класифікацією К.К.Сидорова.

3. Експериментально на моделі спонтанного згортання крові у мурчаків встановлена ефективна доза сухого екстракту з трави герані болотної - 3 мг/кг маси тварини.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення впливу комплексу БАР герані болотної на коагуляційний гемостаз та процес фібринолізу.

Література. 1.Гродзінський А.М. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник. - К. : вид-во "Українська енциклопедія", 1992. - С. 100-101. 2.Долгов В.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В.В. Долгов, П.В. Свирин - М., Тверь: ООО Изд-во "Триада", 2005. - 227 с. 3.Резніков О.Г. Біоетична експертиза доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах: метод. рекомендації / О.Г. Резніков, А.І. Соловйов [та ін.] // Вісн. фармакол. та фармації. - 2006. - № 7. - С. 47-61. 4.Сидоров К.К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения //Токсикология новых промышленных, химических веществ. - М.: Медицина, 1979. Вып. 13. С. 47-51. 5.Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / за ред. О.В. Стефанова. - К., 2001. - 528с. 6.Штабский Б.М., Гжегодский М.И., Гжегодский М.Р. и др. К методике определения средне смертельных доз и концентраций химических веществ // Гигиена и санитария. - 1980. - №10. - С.49-51. 7.Юнкеров В.И., Григорьев С.Т. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. - СПб. : ВМедА, 2005. - 292 с. 8.Giri D. K. Pathology of acute oral toxicity of sodium fluoride in Wistar rats / D.K. Giri, R.C. Ghosh, M.Mondal // Indian J. of Veterinary Pathology. - 2014. - V. 38 (1). - P. 33-38. 9.Morales G. Acute oral toxicity and anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extract from Lampaya medicinalis Phil in rats / G.Morales, A. Peredes, A.Olivares [et al] // Biological Research. - 2014. - V. 47 (6). 10.Tomohiro Ito. Toxicological assessment of enzyme-treated asparagus extract in rat acute and subchronic oral toxicity studies and genotoxicity tests / Ito Tomohiro, Ono Tomoko // Regulatory Toxicology and Pharmacology. - 2014. - V.68 (2). - P. 240-249.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ СУХОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ТРАВЫ ГЕРАНИ БОЛОТНОЙ

М.А.Остапец, В.А. Волковой, Г.П. Фомина

Резюме. Статья посвящена изучению острой токсичности и эффективной дозы сухого экстракта из травы герани болотной. Установлено, что исследуемый экстракт не проявляет токсического действия на функции жизненно-важных органов и систем организма экспериментальных животных, поэтому он относится к малотоксичным веществам (IV класс токсичности по классификации К.К.Сидорова с учетом пути введения). Установлено, что эффективная доза сухого экстракта травы герани болотной на модели спонтанного свертывания крови у морских свинок составляет 3 мг/кг массы животного.

Ключевые слова: гемостатическая активность, сухой экстракт из травы герани болотной, острая токсичность, эффективная доза.

STUDYING ACUTE TOXICITY AND EFFECTIVE DOSE OF DRY EXTRACT FROM HERBS OF GERANIUM PALUSTRE

M.O. Ostapets, V.A. Volkovoy, G.P. Fomina

Abstract. The article is devoted to study of acute toxicity and effective dose of dry extract from herbs of Geranium Palustre. It has been found that the studied extract shows no toxic effects on the function of vital organs and systems of experimental animals, as it relates to low-toxic substances (IV class of toxicity classification K.K.Sydorova considering the route of administration). It has been established that the effective dose of dry extract from herbs of Geranium Palustre on the model of spontaneous blood clotting in guinea piges is 3 mg / kg of animal weight animal.

Key words: hemostatic activity, dry extract from herbs of Geranium Palustre, acute toxicity, effective dose.

Kharkiv National Medical University

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.113-115.

Надійшла до редакції 01.02.2015

Рецензент – проф. І.І. Заморський

© М.О.Остапець, В.А.Волковой, Г.П.Фоміна, 2015

УДК 616.831-005.1-02-06:159.95

О.Р. Пулик

Ужгородський національний університет

ВПЛИВ ХАРАКТЕРУ МОЗКОВОГО ІНСУЛЬТУ, ЙОГО ЛОКАЛІЗАЦІЇ ТА ІНШИХ ЧИННИКІВ НА ЧАСТОТУ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ

***Ключові слова**: мозковий інсульт, характер інсульту, локалізація інсульту.*

***Резюме.** У статті наведено результати дослідження впливу характеру мозкового інсульту та його локалізації на частоту розвитку когнітивних порушень. Обстежено 600 пацієнтів з клінічно та нейровізуалізаційно верифікованим мозковим інсультом. Для дослідження когнітивних функцій використано батарею нейропсихологічних тестів. Встановлено, що при геморагічному інсульті ураження різних когнітивних домен є більш вираженими. Доведено різний внесок правопівкулевих та лівопівкулевих інсультів у розвиток сумарного когнітивного дефекту.*

Вступ

Протягом першої декади XXI століття частота мозкових інсультів (МІ) в Україні зросла і в 2013 році склала 299,5 на 100 тисяч населення. До 35,5% інсультів зареєстровано у осіб працездатного віку [1]. У значної частини хворих після перенесеного інсульту спостерігаються когнітивні порушення (КП), які сповільнюють реабілітацію, а також є причиною вищої смертності [2, 3, 4]. Рівень когнітивного дефіциту відразу після МІ залежить від багатьох чинників: це і МІ в стратегічній ділянці головного мозку, це і величина зони ішемії, і тривалість зниженої перфузії крові у відповідній ділянці головного мозку, багато вогнищевий лакунарний МІ підкіркової та кіркової локалізації, геморагічний інсульт [5, 6]. Когнітивні порушення є одним із найбільш значимих факторів для прогнозування наслідків інсульту та якості життя пацієнта в післяінсультному періоді [7].

Когнітивна дисфункція з роками наростає, що в свою чергу знижує мотивацію у хворого до одужання та не дає можливості ефективно планувати та проводити реабілітаційні заходи. Поєднання фізичних та когнітивних порушень перешкоджає їх відновленню і збільшує ризик залежності в майбутньому від сторонньої допомоги. Разом з тим післяінсультна деменція є високим фактором летальності незалежно від віку, функціонального стану і супутніх захворювань [8].

На рівень зниження когнітивних функцій (КФ) мають вплив характер мозкового інсульту та його локалізація вогнища. При наростанні об'єму ураження головного мозку спостерігається посилення когнітивного дефіциту [9]. Важливу роль у розвитку післяінсультної деменції, окрім самого інсульту, відіграють наступні чинники: низький рівень освіти, артеріальна гіпертензія, супутня кардіальна патологія, перенесені в анамнезі гострі порушення мозкового кровообігу та ряд ін. Наводиться інформація про позитивну роль фізичної активності у відновленні когнітивних функцій [10].

© О.Р. Пулик, 2015

Мета дослідження

Удосконалити ранню діагностику післяінсультних когнітивних порушень та оптимізацію лікувально-профілактичних заходів по їх своєчасній та адекватній корекції.

Матеріали і методи

Наукове дослідження проведено на базі відділенні судинної неврології Ужгородської центральної міської клінічної лікарні. Виконано поглиблене дослідження 600 пацієнтів з МІ, у тому числі 343 чоловіків (57,2%) та 257 жінок (42,8%). Критеріями включення у дослідження був клінічно та нейровізуалізаційно верифікований інсульт, збереженість функції мови та письма. Середній вік пацієнтів, відібраних для дослідження, склав 63,5±9,0 року (у чоловіків - 62,5±7,5 року, у жінок - 64,0±11,0 року). Освітній рівень пацієнтів становив 11,4±0,1 років, у жінок цей показник склав 11,3±0,2 року, у чоловіків - 11,5±0,1 року.

План проведення дослідження включав обстеження пацієнтів, які перенесли МІ, на предмет виявлення в них когнітивних порушень, визначення частоти, виразності та профілю післяінсультних когнітивних порушень (ПІКП). Вивчали вплив характеру мозкового інсульту та його локалізації на розвиток когнітивних порушень та швидкість їх відновлення, роль чинників ризику серцево-судинних захворювань.

Оцінка вираженості неврологічного дефіциту проводилася за допомогою Скандинавської шкали інсультів (Scandinavian Stroke Study Group -

SSS, 1985) та модифікованої шкали Ранкін (Modified Rankin Scale - mRS, 1988). Емоційний стан пацієнтів після перенесеного МІ визначали за геріатричною шкалою депресії - (Geriatric Depression Scale - GDS,1983).

Для нейропсихологічного обстеження використали: коротку шкалу психічного статусу (Minimental State Examination - MMSE) (Folstein M.F.,1975); батарею тестів для дослідження лобової дисфункції (Frontal Assessment Battery - FAB) (Dubois P. et al., 1999); спеціальне експериментально-психологічне завдання з використанням таблиць Шульте (Блейхер В.М., 1986); тест на запам'ятовування 10 слів (Лурія О. Р., 1962); тест малювання годинника (Clock drawing test) (Molinari M., 2004; Shulman K.I., 1993).

Статистичну обробку матеріалів проводили за допомогою стандартного статистичного пакета "Microsoft Exel 2007", а також середовища для статистичних обчислень R 3.0.1. При розрахунках було використано сучасні методи та алгоритми. Вибір методу статистичного дослідження ґрунтувався на характері вихідних даних та розподілу досліджуваних величин.

Обговорення результатів дослідження

Результати скринінгу за шкалою MMSE 600 пацієнтів, які перенесли МІ, у 12,3% встановили зниження когнітивних функцій до рівня помірної деменції - перша група, у 20,5% - до рівня легкої деменції (друга група), у 45,5% - до рівня помірних когнітивних порушень (третя група). У 21,7% хворих явних когнітивних порушень не було встановлено (четверта група). Нейропсихологічне обстеження цих хворих за тестом малювання годинника виявило когнітивні порушення різного ступеня виразності у 81,6% хворих. У середньому на основі клініко-неврологічних, анамнестичних та нейропсихологічних досліджень встановлено, що у 80,0% хворих після перенесеного МІ визначаються когнітивні порушення.

У переважної більшості пацієнтів - 86,0% діагностовано ішемічний інсульт, а у 14,0% - геморагічний інсульт. Дослідження впливу характеру МІ на виразність післяінсультних когнітивних порушень показало, що кількість хворих з ознаками помірної деменції після перенесеного ішемічного інсульту склала 11,8%, а після перенесеного геморагічного інсульту - 15,5%. Відсутність явних ознак когнітивного зниження спостерігалося в кожного п'ятого хворого (22,7%) після перенесеного ішемічного інсульту, тоді як після перенесеного геморагічного інсульту - лише у кожного шостого (15,5%). На основі комплексного аналізу стану та виразності когнітивних порушень, їх взаємозв'язків з характером та особливостями мозкового інсульту встановлено, що при геморагічному інсульті ураження різних когнітивних домен є більш вираженими. Дослідження клінічних характеристик мозкового інсульту за результатами шкали MMSE показали, що після перенесеного геморагічного інсульту когнітивні функції у пацієнтів вражаються більшою мірою (Δ=3,0; 95% ДІ 1,11-4,96, p=0,002). Пацієнти, які перенесли геморагічний інсульт, характеризувалися важчими ураженнями в таких когнітивних доменах, як "Перцепційно-гностична функція мови" та "Рисунок" (p=0,04). У пацієнтів із лівопівкулевим ураженням головного мозку результати за субтестами "Письмо" та "Рисунок" були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів із правопівкулевими ураженням головного мозку (p=0,005).

Пошук чинників, що мають безпосередній вплив на динаміку відновлення ПІКП, дозволив встановити, що на процес одужання має вірогідний вплив локалізація інсульту (p=0,01). Встановлено, що темп реабілітації (зростання оцінки MMSE з часом), при локалізації інсульту в лівій півкулі, перевищує темп реабілітації при локалізації вогнища в правій півкулі головного мозку (відмінність складає 2,7 бала MMSE; 95% ДІ 1,2-4,3, p=0,0006), мозочку (5,6 балів; 95% ДІ 0,2-10,9, p=0,04) та стовбурі мозку (3,1 бала; 95% ДІ 1,0-5,2, p=0,004).

Встановлено, що в першу добу після МІ у пацієнтів із ураженою лівою півкулею головного мозку загальний бал MMSE в середньому на 3,4 бала нижчий, ніж у пацієнтів з ураженою правою півкулею головного мозку (95% ДІ -4,7- -1,87, p<0,01). На 18-20 добу після перенесеного інсульту вірогідна відмінність результатів MMSE у пацієнтів із лівопівкулевим та правопівкулевим ураженням головного мозку зберігалася (Δ=-1,0; 95% ДІ -1,63 - -0,16, p=0,02). Встановлено різну вагомість внеску правопівкулевих та лівопівкулевих інсультів у розвиток сумарного когнітивного дефекту та вплив півкульної локалізації на зміну темпу і структури відновлення окремих когнітивних функцій. Дослідження ролі локалізації патологічного процесу в розвитку когнітивних порушень показало, що менш важкі ПІКП спостерігалися при локалізації інсульту в мозочку, більш важкі - при локалізації у лівій півкулі, відмінність між середніми значеннями цих груп Δ=-2,1 бала загалом для фактора локалізації (p=0,004) та розміру вогнища на АКТ (кожні 10 мм розміру вогнища погіршують результат MMSE в середньому на 0,5 бала, p=0,02).

Найчастіше у пацієнтів із ПІКП виявляли артеріальну гіпертензію - 91,0%. Ішемічна хвороба серця (ІХС) виявлена у 63,0%, а порушення серцевого ритму (ПСР) - у 27,5% пацієнтів. У групі пацієнтів із деменцією частота виявлення ІХС та ПСР була вірогідно вищою, ніж у групі пацієнтів без когнітивних порушень. У минулому перенесло ГПМК 12,0% пацієнти. Чинник ризику "ГПМК в анамнезі" вірогідно частіше траплявся у пацієнтів із помірною деменцією, ніж у пацієнтів без явних КП: у першій групі вже раніше перенесли ГПМК 22,9% хворих, а в четвертій групі - 6,2% хворих ($p<0,01$). Цукровий діабет (ЦД) виявлено у 17,0% хворих. Це захворювання однаково часто спостерігалося як серед хворих першої групи, так і серед хворих четвертої групи. Вірогідно частіше реєстрували ЦД у жінок першої групи - 16,2% та 6,2% у жінок четвертої групи ($p<0,05$).

Виявлено кореляційну залежність між неврологічним статусом, який встановлювали за SSS та станом когнітивних функцій за шкалою MMSE. Протягом першої доби індекс кореляції між даними шкалами склав 0,64, на 18-20 добу - $r=0,55$ ($p<0,05$). Виявлений прямий кореляційний зв'язок між шкалами свідчить про взаємозв'язок у відновленні КФ та рухової активності хворих після перенесеного інсульту.

Динаміку показника модифікованої шкали Rankin визначали опосередковано. Встановлено, що з часом здатність до самообслуговування у пацієнтів, які перенесли інсульт у середньому зменшується, а кожен рік, який пройшов після виписки пацієнтів, підвищує ймовірність погіршення його стану на один бал за шкалою Rankin у середньому в 1,27 раза (рис.1).

Нейропсихологічне дослідження протягом відновного періоду проводилось у 88 пацієнтів за шкалою MMSE, за допомогою батареї тестів FAB, за таблицями Шульте, за тестом 10 слів О.Р. Лурія, та за результатами тесту малювання годинника Проведені за однією і тією ж схемою дослідження когнітивного статусу через 3, 6, 9 та 12 місяців з обчисленням середнього показника для кожного тесту виявили, що ознаки когнітивного зниження зберігалися у значної частини пацієнтів протягом всього часу дослідження. Середні показники у пацієнтів основної групи за 4 нейропсихологічними тестами: MMSE, FAB, малювання годинника та 10 слів О.Р. Лурія, навіть через 12 місяців після перенесеного МІ були віро-

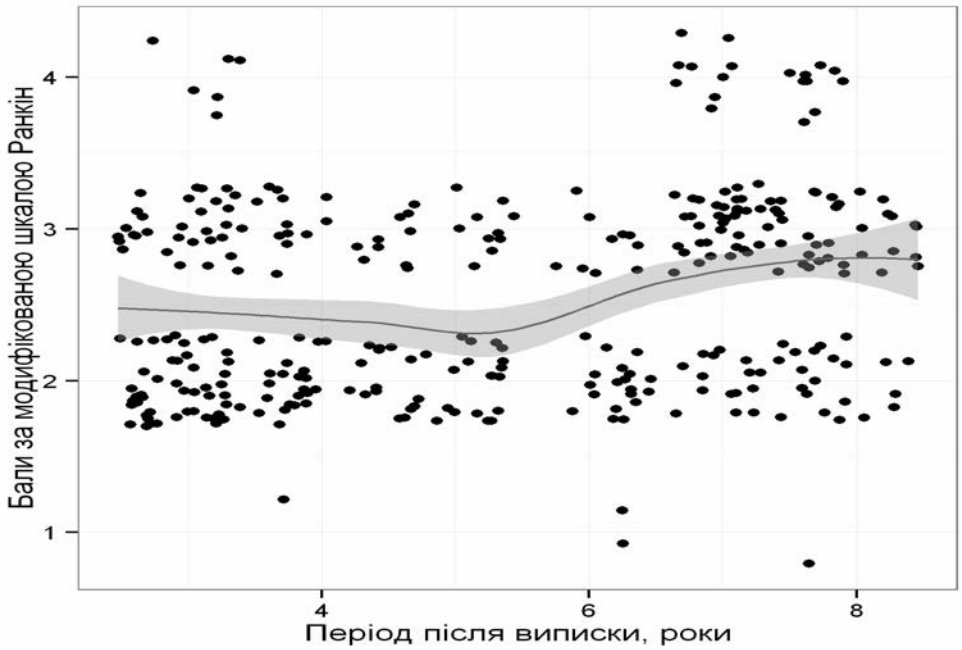

Рис. 1. Зміни функціонального стану пацієнтів протягом 8 років спостереження після перенесеного інсульту

гідно нижчими, ніж показники у пацієнтів контрольної групи.

Встановлено, що найбільшого ураження після перенесеного інсульту зазнала така когнітивна домена, як короткострокова пам'ять. Досліджували вплив динаміки відновлення окремих КФ на відновлення "Короткострокової пам'яті". Виявлено, що найбільший вплив на відновлення "Короткострокової пам'яті" продемонструвала динаміка відновлення "Довільної уваги", співвідношення шансів 5,87 (95% ДІ 1,12-30,83, $p=0,03$). Тобто, підвищення показника довільної

уваги на один бал зумовлює суттєве зростання шансу щодо покращання короткострокової пам'яті. Виявлена особливість може бути використана при плануванні реабілітаційних заходів у хворих після перенесеного МІ. Використання різноманітних вправ скерованих на розвиток довільної уваги, можуть прискорити відновлення короткострокової пам'яті.

Аналіз результатів нейропсихологічного тестування показав, що у тих пацієнтів, у яких виявлено зниження когнітивних здібностей за тестами малювання годинника та 10 слів О.Р. Лурія, низькими є показники за субтестами FAB "Швидкість мови" та "Концептуалізація". Такі результати можуть свідчити про переважне порушення у цих хворих виконавчих функцій.

Аналіз динаміки та характеру змін ПІКП протягом року після перенесеного інсульту виявив, що кількість пацієнтів, у яких за різними тестами встановлено помірні когнітивні порушення, протягом всього часу спостереження залишалася незмінною. В той сам час кількість пацієнтів з помірними КП збільшилася в середньому на 16,0% за рахунок пацієнтів, які після інсульту мали ознаки деменції та зменшилася, в середньому на 18,0%, за рахунок тих пацієнтів, у котрих мало місце відновлення КФ. Те, що кількість пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями не зменшується, а залишається стабільно високою, також є важливим висновком нашого спостереження. Ці пацієнти є потенційними "донорами" групи без явних ознак КП, або ж групи пацієнтів з ознаками післяінсультної деменції. Проводячи активні відновлювальні заходи щодо порушених когнітивних функцій саме у пацієнтів із помірними КП можна збільшити кількість пацієнтів без явних когнітивних порушень.

Враховуючи попередньо отримані результати щодо негативного впливу порушення серцевого ритму на розвиток ПІКП, проведено дослідження впливу цього чинника на динаміку їх відновлення. Встановлено його вірогідний негативний вплив на динаміку стану когнітивних функцій (співвідношення правдоподібностей LR=75,2; p=0,000001). За період 9 місяців встановлено вірогідне зниження загального балу за шкалою MMSE (Δ=-1,0; p=0,005). Встановлено, що ступінь когнітивного зниження у пацієнтів залежить від стану когнітивних функцій на кінець відновного періоду. У пацієнтів, які не мали явних когнітивних порушень, з роками когнітивне зниження було мінімальним, на рівні 1,1%-1,9%. В групі пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями, зниження за субтестом "Короткострокова пам'ять" сягало 8,9%-11,9%, а в групі пацієнтів з легкою деменцією - 22,2%-25,6%. Зниження показника за субтестом "Довільна увага" в групі пацієнтів із помірними когнітивними порушеннями на рівні 2,9%-5,2%, а в групі з легкою деменцією доходило до рівня 26,7%. Отже, довготривале спостереження за змінами стану когнітивних функцій після перенесеного МІ виявило залежність когнітивного зниження від вихідного стану когнітивних функцій (кінець відновного періоду): погіршення "Короткострокової пам'яті" та "Довільної уваги" частіше спостерігалося у тих хворих, у яких різного ступеня зниження спостерігалося саме в цих доменах.

При дослідженні ізольованого впливу судинних чинників на динаміку відновлення КФ використали двофакторний дисперсійний аналіз, для чого обов'язково враховували рік виписки, який виконував роль групуючої незалежної змінної. Статистично значимий негативний вплив на динаміку відновлення післяінсультних когнітивних порушень показали такі чинники: ПСР (p=0,002), зона ураження головного мозку (p=0,001), присутність АГ (Δ=-2,00, p=0,02) та рівень систолічного артеріального тиску (збільшення систолічного артеріального тиску на кожні 10 мм рт.ст. відповідає погіршенню когнітивних функцій на 0,4 загального бала MMSE, p=0,04).

Аналіз взаємодії чинників показав, що додатково на динаміку відновлення КФ впливає вік пацієнта та зона ураження головного мозку. Кореляційний коефіцієнт Пірсона між зміною показників MMSE та віком пацієнтів становить -0,3 (p=0,02). Отже, для пацієнтів більш старшого віку характерна гірша динаміка відновлення когнітивних функцій. Для зони ураження та її взаємодії із віком статистичної значимості досягла така гіпотеза: більш молоді пацієнти з ураженням стовбурових структур головного мозку характеризуються кращим відновленням результатів MMSE з часом, ніж пацієнти того ж віку, але з іншими зонами ураження, однак із віком картина поступово змінюється, і у людей похилого віку відмінність результатів MMSE залежна від зони ураження головного мозку та часу, що минув після МІ, нівелюється, як це показано на рисунку 2.

Аналіз результатів показав, що при урахуванні взаємодії чинників, додатково на динаміку відновлення КФ впливає вік пацієнта та притаманна йому фізична активність до виникнення інсульту. Доведено, що при локалізації інсульту в правій півкулі головного мозку в пацієнтів, фізична активність яких до МІ відповідала 30 хв щоденній ході, відновлення когнітивних функцій відбувається краще, ніж у малоактивних пацієнтів (p=0,004).

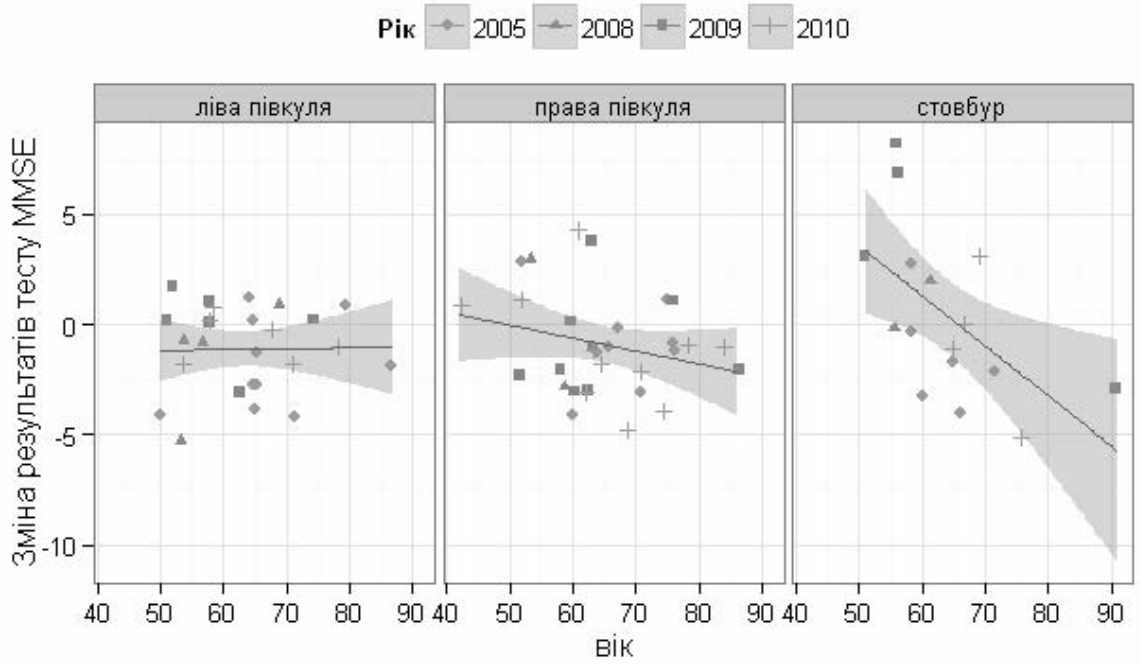

Рис. 2. Зміна результатів за шкалою MMSE в залежності від часу, що минув після перенесеного інсульту та зони ураження головного мозку

Висновки

1. На основі комплексного аналізу стану та виразності когнітивних порушень, їх взаємозв'язків із характером та особливостями мозкового інсульту встановлено, що при геморагічному інсульті ураження різних когнітивних домен є більш вираженими.

2. Доведено, що ураження лівої півкулі головного мозку характеризується меншими оціночними балами шкали MMSE, ніж при іншій локалізації, хоча темп когнітивної реабілітації у пацієнтів із локалізацією інсульту в лівій півкулі головного мозку є вищим, ніж у пацієнтів із локалізацією інсульту в правій півкулі, стовбурі мозку та мозочку.

3. Виявлено та статистично обґрунтовано роль різних чинників ризику серцево-судинних захворювань у розвитку післяінсультних когнітивних порушень, доведено їх вплив на динаміку відновлення когнітивних функцій.

4. Підтверджено, що когнітивний дефіцит, який виникає при інсульті, має безпосередній зв'язок з виразністю неврологічного дефіциту (індекс кореляції складає $r=0,55$; $p<0,05$), а швидке відновлення рухових функцій веде до відновлення когнітивного дефіциту і навпаки.

5. Встановлено позитивний вплив фізичної активності на відновлення післяінсультних когнітивних порушень

Перспективи подальших досліджень

З огляду на отримані результати про вплив характеру мозкового інсульту та його локалізації на розвиток та динаміку відновлення когнітивних порушень, планується розробити та впровадити низку реабілітаційних заходів. В планах створення диспансерних груп, залежно від характеру та локалізації мозкового інсульту, провідного когнітивного дефекту, розробка окремих вправ для швидкого відновлення когнітивних функцій.

Література. 1.Міщенко Т.С. Судинна деменція (еволюція поглядів на проблему) / Т.С. Міщенко // Укр. вісник психоневрології.- 2014. - Т.22, Вип.1(78). - С. 5-10. 2.Левин О.С. Когнитивные нарушения в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / О.С. Левин, М.А. Дударова, Н.И. Усольцева // Рос. мед. ж. - 2009.-N 4.- С. 20-24. 3.Lange K.I. The Aging Population and The Relevance of Vascular Dementia. / K.I. Lange, R.H. Paul / In: Vascular Dementia Cerebrovascular Mechanisms and Clinical Managements. Ed. by R.H. Paul [et al.] - Totowa: Humana Press, 2005. - . P. 3-5. 4. Szczudlik A. Otepienie naczyniopochodne / A. Szczudlik, R. Motyl In: Otepienie. Ed by A.Szczudlik, P.P.Liberski, M. Barcincowska.- Krakow, Wydawnictwo Uniwersytetu Jagielonskiego. - 2004. - P. 245-262. 5.Московко С.П. Когнітивна дисфункція в практиці кардіолога і невролога / С.П. Московко, С.М. Стаднік // Міжнародний неврол. ж. - 2010. - №2(32). - С. 54-57. 6.Pendlebury S.T. Dementia in patients hospitalized with stroke: rates, time course, and clinico-pathologik factors / S.T. Pendlebury // International Journal of Stroke. -2012.-Vol. 7(7).-P.570-581. 7. Боброва В.І. Особливості когнітивних порушень у хворих в гострий період інфаркту мозку / В.І. Боброва, І.С. Зозуля, Н.С. Сич // Укр. мед. часопис. - 2010. - №3 (77) V-VI.-С.111-113. 8.Пашковський В.М. Динаміка когнітивних функцій у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію при застосуванні корведилолу та Краталу / В.М. Пашковський, О.П. Іванюк, І.І. Кривецька, О.О. Жуковська // Укр. невр. ж. - 2007. - №3.- С. 49-52. 9. Skoog I. Epidemiology of vascular dementia in Europe / L. Skoog, O. Aevarsson /In:

Cerebrovascular disease, Cognitive Impairment end Dementia. Ed. by J.O'Brien et al. - London, New York: Martin Dunitz, 2004.- P. 35-48. 10.Ravaglia G. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study / G. Ravaglia, P.Forti, A. Lucicesare [et al.] // Neurology. - 2008.- Vol.70 (pt.2). - P.1786 -1794.

ВЛИЯНИЕ ХАРАКТЕРА МОЗКОВОГО ИНСУЛЬТА, ЕГО ЛОКАЛИЗАЦИИ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ НА ЧАСТОТУ КОГНІТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

А.Р. Пулык

Резюме. В статье приведены результаты исследования влияния характера мозгового инсульта и его локализации на частоту развития когнитивных нарушений. Обследовано 600 пациентов с клинически и нейровизуализационно верифицированным диагнозом мозговой инсульт. Для исследования когнитивных функций использовано батарею нейропсихологических тестов. Установлено, что при геморрагическом инсульте поражение различных когнитивных домен более выраженное. Доказано различный вклад правополушарных и левополушарных инсультов в развитие суммарного когнитивного дефекта.

Ключевые слова: мозговой инсульт, характер инсульта, локализация инсульта

INFLUENCE OF CEREBRAL STROKE ETIOLOGY, ITS LOCALIZATION AND OTHER FACTORS ON FREQUENCY OF COGNITIVE IMPAIRMENTS

A. R. Pulyk

Abstract. The results of infestogation of influence of the cerebral stroke character and its location on the incidence of cognitive impairments are presented in the paper. The study involved 600 patients with clinically and neurovisually verified diagnosis of cerebral stroke. To study the cognitive functions neuropsychological test battery was used. Cognitive impairment is more pronounced in hemorrhagic stroke. Different contribution of stroke the right and left hemispheres to the development of the total cognitive defect was proved.

Key words: stroke, stroke etiology, stroke localisation

Uzhgorod National University

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.116-121.

Надійшла до редакції 04.03.2015
Рецензент – проф. В.М. Пашковський
© О.Р. Пулик, 2015

УДК.616.831-005.1-036.82-073.7

О.Р. Пулик

Ужгородський національний університет

ЕЕГ ПРИ ДИНАМІЧНОМУ СПОСТЕРЕЖЕННІ ЗА ВІДНОВЛЕННЯМ ПІСЛЯІНСУЛЬТНИХ КОГНІТИВНИХ ПОРУШЕНЬ

Ключові слова: *післяінсультні когнітивні порушення, динамічне спостереження, ЕЕГ.*

Резюме. *У статті наводяться результати дослідження можливого використання ЕЕГ для динамічного спостереження за змінами виразності післяінсультних когнітивних порушень під час проведення реабілітаційних заходів. Порівнювалися результати нейропсихологічного обстеження та ЕЕГ в динаміці. Встановлено, що виявлене на ЕЕГ покращення біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів, яким проводилася реабілітаційна терапія, може свідчити про відновлення когнітивних функцій.*

Вступ

Для динамічного спостереження за пацієнтами з післяінсультними когнітивними порушеннями ефективним та доведеним методом є використання батареї нейропсихологічних тестів. Коротка шкала психічного статусу (MMSE) є зручною у використанні, бо вона є універсальною в діагностиці як когнітивних порушень судинного генезу, так і дегенеративного походження, батарея тестів для дослідження лобової дисфункції (FAB) - через її вибіркову чутливість до когнітивних порушень судинного генезу, тест малювання годинника - за рахунок його простоти та виключної чутливості при ураженні лобових та потиличних часток головного мозку. Дослідження з використанням батареї нейропсихологічних тестів мають безсумнівні переваги при первинному визначенні когнітивного статусу. Однак, при динамічному спостереженні за відновленням когнітивних функцій лікар, який має значне навантаження під час прийому хворих, потребує уніфіковану методику, яка б дозволяла не знижуючи інформативність прискорити обстеження пацієнта. Допомогти в цьому може залучення інструментальних методів діагностики. Серед методів дослідження функціонального стану головного мозку вагома роль відводиться електроенцефалографії [1].

Відомо, що при ураженні окремих відділів головного мозку реєструються відповідні типи ЕЕГ. При ураженні підкіркових структур змінюється фонова ЕЕГ та реєструється фокус повільнохвильової активності мозку. Чим ближче вогнище розташоване до кори - тим більше сповільнюється ритм головного мозку [2]. ЕЕГ має крім діагностичних критеріїв і прогностичне значення [3-4]. У клініці використовують критерії відновлення на ЕЕГ після перенесеного МІ [5]. До позитивних критеріїв належать наступні: швидка нормалізація ритму та переважання швидкохвильового (альфа- та бета-) ритму, зростання сумарної потужності спектрів зазначених ритмів, зменшення представництва повільнохвильової активності (тета- та дельта- ритмів). Негативними прогностичними критеріями на ЕЕГ є реєстрація "монотонного" ритму без чітких зональних відмінностей та півкульної асиметрії. До негативних прогностичних критеріїв належать зниження відносної потужності швидкохвильового спектру та зсув провідного ритму в повільнохвильовий ритм. Є інформація, що критерії відновлення ЕЕГ можуть використовуватися при дослідженні когнітивних функцій в динаміці [6-8].

Нами проведено дослідження ефективності електроенцефалографії при динамічному спостереженні за змінами когнітивних функцій у пацієнтів, котрі перенесли інсульт.

Мета дослідження

Оптимізувати динамічне спостереження за пацієнтами з післяінсультними когнітивними порушеннями під час відновної терапії шляхом використання електроенцефалографії.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на базі відділення судинної неврології Ужгородської центральної міської клінічної лікарні. Критеріями відбору у дослідження були верифікований клінічно та нейровізуалізаційно МІ, збережені функції письма та мови. В дослідження було відібрано 46 пацієнтів. Шляхом сліпої вибірки пацієнти були розділені на дві групи. До основної групи, пацієнти якої приймали для корекції післяінсультних когнітивних порушень (ПІКП) протягом трьох місяців ноотропний препарат, увійшло 26 пацієнтів, а у

© *О.Р. Пулик, 2015*

контрольну групу - 20 пацієнтів. Дослідження біоелектричної активності пацієнтам обох груп проводилося двічі - при виписці із стаціонару після перенесеного МІ на 18-20 добу та через три місяці.

Пацієнтам після перенесеного мозкового інсульту проведено довготривалий відеоелектроенцефалографічний моніторинг. Кожному пацієнту накладено 21 електрод за міжнародною системою "10-20" та ЕКГ датчик. Використовували мультимодальні монтажі (монополярні та біполярні). Тривалість запису була не менше 30 хвилин, з проведенням гіпервентиляції та фотостимуляції. Протокол запису включав реєстрацію біопотенціалів головного мозку в стані пасивного неспання з проведенням тестів на активацію (відкривання та замруження очей), під час проведення трихвилинної гіпервентиляції та протягом п'яти хвилин після гіпервентиляційного періоду, під час ахроматичної ритмічної фото- та фоно- стимуляції.

Аналізуючи особливості біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів, що перенесли МІ, вели пошук його залежності від вираженості когнітивних порушень, які визначали за нейропсихологічними тестами. Особливу увагу відводили частотно-амплітудним характеристикам та просторовій орієнтації ЕЕГ. Ураховували характер та відносну потужність спектрів альфа- та бета- ритмів, тета- та дельта- ритмів. Звертали увагу на збереженість зональних відмінностей, рівень міжпівкульної асиметрії, відмічали присутність пароксизмальної чи епілептиформної активності. Для об'єктивізації даних ЕЕГ використовували аналіз п'яти проміжків по 59с кожний.

Спектральний аналіз ЕЕГ був проведений з використанням алгоритмів швидкого перетворення Фур'є. Визначалися відносні потужності головних ритмів. Відносна потужність головних складових спектру викладалася в відсотковому визначенні в порівнянні до абсолютної потужності спектру в відповідних відведеннях. Досліджувалася середньозважена частота, яка визначалася з урахуванням внеску усіх частотних складових, які аналізувалися.

Статистична обробка даних проводилася з використанням статистичної програми Statistica 6.0 та Excel для Windows 7. Дослідження відмінності у змінах потужності спектрів хвиль на ЕЕГ між основною та контрольною групами проводилося за допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу. При знаходженні статистично значимих відмінностей при дисперсійному аналізі, розміри цих відмінностей, їх довірчі інтервали та скоректовані p-величини отримували за допомогою post-hoc критерія Тьюкі.

Обговорення результатів дослідження

При загальній оцінці ЕЕГ пацієнтів, що перенесли МІ, зміни можна оцінити як помірні. Основними чинниками змін на ЕЕГ була загальна дезорганізація ритму з ознаками його десинхронізації, порушенням зональних відмінностей та міжпівкульної асиметрії. Візуально, без додаткової статистичної обробки, було помітно домінуючий повільнохвильовий ритм. Повторна візуальна оцінка ЕЕГ пацієнтів обох груп, проведена через три місяці, показала нормалізацію регіонального розподілу біоритмів, зниження загальної амплітуди та редукцію міжпівкульної асиметрії. Для аналізу відмінностей відносної потужності спектрів (ВПС) у пацієнтів основної та контрольної груп використано метод багатофакторного дисперсійного аналізу. Вибір методу зумовлений тим, що різниця потужностей спектрів ЕЕГ ритмів є неперервною величиною, а значне число спостережень (320 для кожного ритму) є достатнім, щоби не хвилюватись за розподіл. Під зміною ВПС розуміється різниця між ВПС відповідного ритму до лікування та ВПС того самого ритму після лікування для кожного з пацієнтів. Крім групи, додатковими факторами у аналізі були сторона (ліва чи права півкулі головного мозку) та відведення (лобові, потиличні, скроневі та тім'яні). ВПС чотирьох ритмів визначали для кожної комбінації чинників. Ці чинники включені у аналіз так, що різниця між групами визначалася після поправки на них. При знаходженні статистично значимих відмінностей при дисперсійному аналізі, розміри цих відмінностей, їх довірчі інтервали та скоректовані p-величини розраховували за допомогою post-hoc критерію Тьюкі.

Аналіз відмінностей ВПС провідного альфаритму виявив, що різниця між основною групою та контролем є і вона залежить від сторони та локалізації ($p<2x10^{-16}$). Встановлено, що в лобових відведеннях у пацієнтів основної групи з обох боків збільшилася ВПС альфа- ритму: зліва на 3,9%, а справа на 2,7%. Підвищення ВПС альфа- ритму у пацієнтів основної групи було вірогідним. ВПС альфа-ритму статистично значимо зросла у скроневих та потиличних відведеннях (рис.1).

Аналіз відмінностей ВПС бета-ритму показав, що між результатами пацієнтів основної та контрольної груп є відмінність. Встановлено статистично значиме зростання ВПС бета-ритму в лобових відведеннях.

Аналіз ВПС повільнохвильової активності - тета-ритму, так само виявив відмінність між результатами пацієнтів основної та контрольної

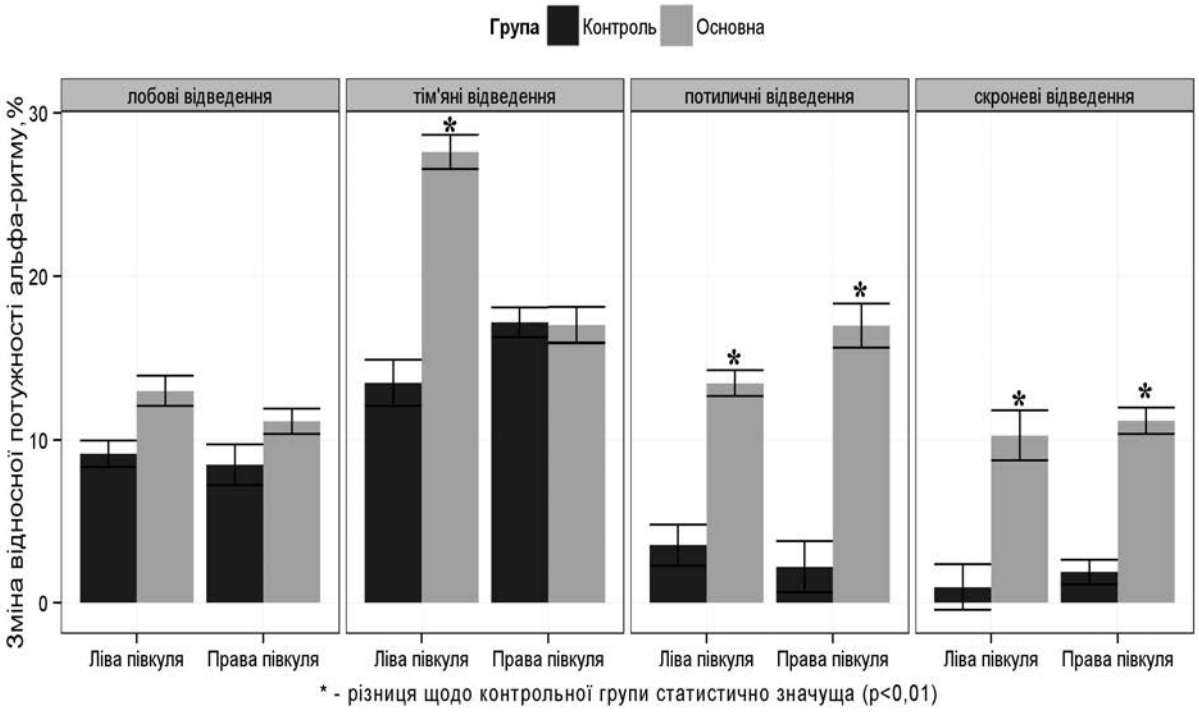

Рис.1. Зміни відносної потужності спектру альфа- ритму у пацієнтів основної та контрольної груп

груп, як загалом (p=0,003), так і в залежності від локалізації процесу ($p<2x10^{-16}$). Встановлено, що у пацієнтів контрольної групи зменшення ВПС тета-ритму в середньому на 1,9% менше в порівнянні із пацієнтами основної групи. Вірогідною ця відмінність є в лобових відведеннях. У лобових відведеннях із лівої півкулі ВПС тета-ритму зменшився в середньому на 8,2% більше, ніж у пацієнтів контрольної групи, а справа на 5,2%, як це представлено в таблиці.

Аналіз змін ВПС дельта-ритму виявив відмінність між результатами основної та контрольної груп загалом ($p=3,69x10^{-12}$) і в залежності від сторони та локалізації відведення ($p=6,25x10^{-12}$). Статистичної значимості досягла гіпотеза, що ВПС дельта-ритму у пацієнтів основної групи зменшується у всіх відведеннях більше, ніж у пацієнтів контрольної групи. Найбільш істотно ВПС дельта-ритму зменшилася у потиличних відведеннях обох півкуль.

Після проведеного аналізу відмінностей ВПС між основною та контрольною групами зроблено узагальнення, яке свідчить, що у пацієнтів основної групи у порівнянні до пацієнтів контрольної групи спостерігається вірогідне зростання ВПС швидкохвильових (альфа- та бета-) ритмів, та

Таблиця

Зміни відносної потужності спектру тета-ритму та їх довірчі інтервали у хворих основної групи

Відведення	Різниця між середніми основної та контрольної груп	Нижня межа 95% довірчого інтервалу	Верхня межа 95% довірчого інтервалу	Скоректована p-величина
F3	–8,25	–13,96	–2,53	0,00012
F4	–7,04	–12,76	–1,33	0,0028
P3	0,83	–4,88	6,54	1
P4	5,25	–0,46	10,96	0,11
O1	–5,18	–10,90	0,52	0,12
O2	2,65	–3,06	8,36	0,96
T3	–1,76	-7,48	3,94	0,99
T4	–1,57	-7,28	4,14	0,99

зниження ВПС повільнохвильових (тета- та дельта-) ритмів. Для підтвердження чи заперечення цього спостереження ми провели оцінку спектральних коефіцієнтів (СК) та порівняли їх у пацієнтів основної та контрольної груп.

Встановлено статистично значиму ($p<2x10^{-16}$) відмінність СК альфа/тета ритмів у пацієнтів основної та контрольної груп. В усіх відведеннях у пацієнтів основної групи, крім тім'яного відведення правої півкулі, спостерігається статистично значиме збільшення СК альфа/тета ритмів. Порівняння СК альфа/дельта ритмів виявило статистично значиму відмінність ($p<2x10^{-16}$) між результатами у пацієнтів основної та контрольної груп. У всіх відведеннях ЕЕГ пацієнтів основної групи значення СК альфа/дельта ритмів були вищими, ніж у пацієнтів контрольної групи. Порівняння результатів СК альфа/тета та альфа/дельта ритмів підтвердило наше попереднє спостереження, яке виявило зростання ВПС альфа-ритму в групі пацієнтів, які пройшли лікування ноотропним препаратом, відмінність результатів основної і контрольної груп була вірогідною. Встановлено, що показники СК альфа/тета та альфа/дельта ритмів вищі у пацієнтів основної групи при їх порівнянні з пацієнтами контрольної групи. Для підтвердження виявлених відмінностей ми порівняли СК альфа/(тета+дельта) ритмів. У всіх відведеннях пацієнтів основної групи значення СК альфа/(тета+дельта) ритмів були вищими, ніж у пацієнтів контрольної групи, а статистичної значимості досягли результати із потиличних та скроневих відведень.

Порівняння отриманих значень СК (альфа+бета)/(тета+дельта), який свідчить про безпосередню перевагу швидкохвильового чи повільнохвильового ритмів, виявило вірогідну відмінність результатів основної та контрольної груп. Спектральний коефіцієнт (альфа+бета)/(тета+дельта) у пацієнтів основної групи виявився вірогідно вищим ($p<2x10^{-16}$), ніж у пацієнтів контрольної групи. Темп змін та характер відмінностей спектрального коефіцієнту (альфа+бета)/(тета+дельта) в основній та контрольній групах представлений на рисунку 2.

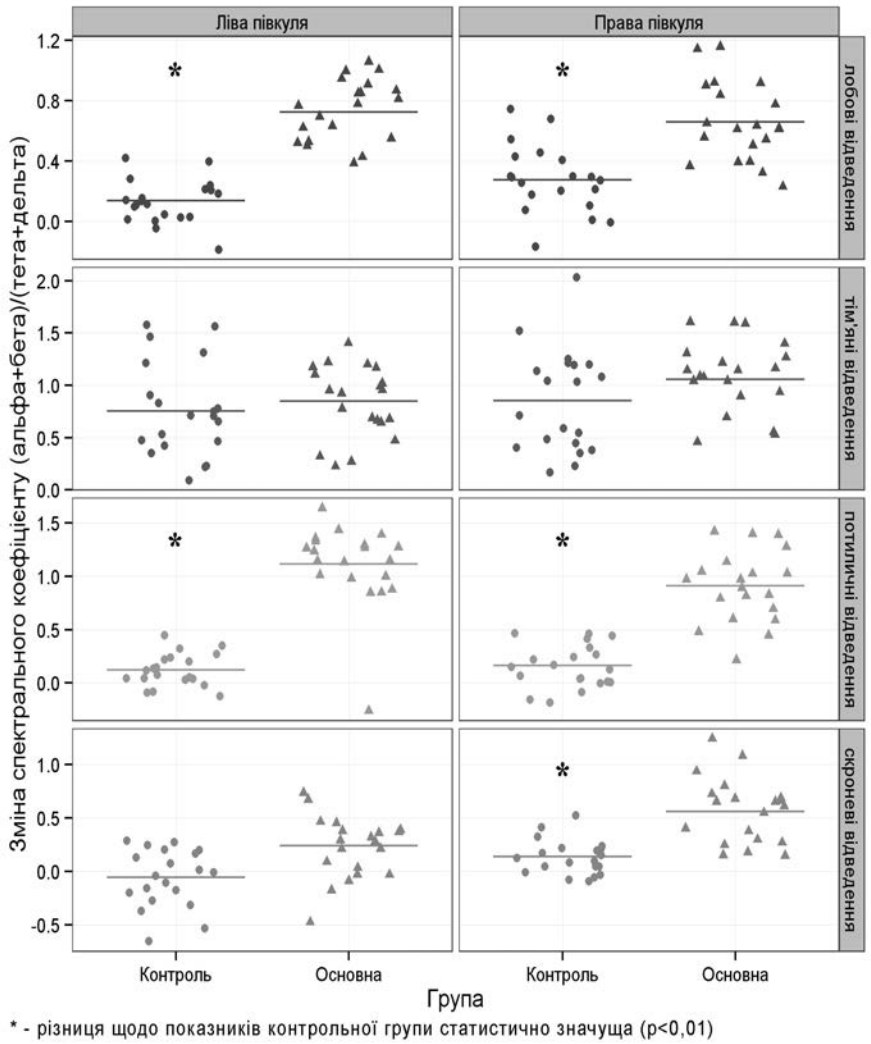

Рис. 2. Темп та характер зміни спектрального коефіцієнта (альфа+бета)/(тета+дельта)

Підсумовуючи результати дослідження біоелектричної активності головного мозку можна відмітити, що виявлені зміни на ЕЕГ, які свідчать про об'єктивне покращення біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів основної групи, було підтверджене клінічними спостереженнями та нейропсихологічними дослідженнями. Можна стверджувати, що позитивна динаміка на ЕЕГ свідчить про відновлення когнітивних функцій.

Висновок

Результати дослідження біоелектричної активності головного мозку пацієнтів із когнітивними порушеннями є стандартизованими, а критерії відновлення ЕЕГ є чіткими і можуть використовуватися при дослідженні когнітивних функцій в динаміці. Запис ЕЕГ можна рекомендувати для спостереження за ефективністю реабілітаційної терапії у пацієнтів із післяінсультними когнітивними порушеннями.

Література. 1.Помірні когнітивні розлади судинного генезу - клініко інструментальна діагностика / С.К. Євтушенко, Т.М. Морозова, І.С. Луцький [та ін.] - Київ, 2010. - 28с. 2.Тодорів І. В. Електроенцефалографія в психіатрії / І.В. Тодорів - Івано-Франківськ: Місто НВ, 2004. - 76 с. 3.Hegert U. Electroencephalography as a Diagnostic Instrument in Alzheimer`s Disease: Review and Perspectives / U. Hegert, H.-J. Moller // International Psychogeriatrics. - 1997. - Vol. 9, Suppl. 1. - P. 237-246. 4.Sources of cortical rhythms change as a function of cognitive impairment in pathological aging: a multicenter study / C. Babiloni, G. Binetti, E. Cassetta [et al.] // Clin. Neurophysiol. - 2006. - Vol. 117, № 2. - P. 252-268. 5.Этапная реабилитация постинсультных больных с когнитивными расстройствами / А.А. Козелкин, С.А. Медведкова, А.В. Ревенько, А.А. Кузнецов // Укр. невр. журнал. - 2008. - №2. - С. 4-12. 6.Особенности биоэлектрической активности головного мозга у больных инсультом с различными полиморфными вариантами гена ACE / С.М. Кузнецова, Л.А. Лившиц, Н.В. Ларина, С.А. Кравченко // Журнал неврології ім. Б.М. Матьковьского. - 2013. - Т.1. - №1. - С. 49-54. 7.Особливості синдрому помірних когнітивних порушень у хворих на гіпертонічну дисциркуляторну енцефалопатію та можливості корекції когнітивних змін препаратом Прамістар / Н.Ю. Бачинська, О.В. Демченко, К.М. Полєтаєва, В.О. Холін // Міжн. неврол. журнал. - 2012. - № 2 (48). - С. 99-106. 8.Jiang Z. Y. Study on EEG power and coherence in patients with mild cognitive impairment during working memory task / Z.Y. Jiang // J. Zhejiang. Univ. Sci. B. - 2005. - Vol. 6(12). - P. 1213-1219.

ЭЭГ ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ ЗА ВОССТАНОВЛЕНИЕМ ПОСТИНСУЛЬТНЫХ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

А.Р. Пулык

Резюме. В статье приводятся результаты исследования возможного использования ЭЭГ для динамического наблюдения за изменениями степени постинсультных когнитивных нарушений при проведении реабилитационных мероприятий. Сравнивались результаты нейропсихологического обследования и ЭЭГ в динамике. Установлено, что выявленное на ЭЭГ улучшение биоэлектрической активности головного мозга у пациентов, которым проводилась реабилитационная терапия, может свидетельствовать о восстановлении когнитивных функций.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные нарушения, динамическое наблюдение, ЭЭГ.

EEG IN MONITORING OF THE RECOVERY OF COGNITIVE IMPAIRMENT AFTER STROKE

O.R. Pulyk

Abstract. The paper presents the results of studies on possible usefulness of EEG method in dynamic monitoring of cognitive functioning during rehabilitation after stroke. We compared the results of neuropsychological examination and EEG changes. Normalisation of brain activity on EEG in patients during rehabilitation correlates with recovery of cognitive functions.

Key words: post stroke cognitive impairment, dynamic monitoring, EEG.

Uzhgorod National University, city of Uzhgorod

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.122-126.

Надійшла до редакції 01.03.2015
Рецензент – проф. І.І. Кричун
© О.Р. Пулик, 2015

УДК 618.14-006

І.М. Савченко,

В.Ю. Гарбузова

Сумський державний університет

АСОЦІАЦІЯ ПОЛІМОРФІЗМУ 1G/2G-1607 ГЕНА МАТРИКСНОЇ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ-1 ІЗ ФОНОВИМИ ПРОЦЕСАМИ ШИЙКИ МАТКИ СЕРЕД ЖІНОК ІЗ ЛЕЙОМІОМОЮ

Ключові слова: *матриксна металопротеїназа-1, однонуклеотидний поліморфізм, лейоміома матки, ерозія.*

Резюме. *Наведено результати визначення поліморфізму 1G/2G-1607 гена матриксної металопротеїнази-1 у 108 жінок з лейоміомою матки (ЛМ) і 84 жінок без вказаної патології (контрольна група). Проведений порівняльний аналіз розподілу генотипів серед жінок з ерозією шийки матки. Результати виконаних нами досліджень показали, що існує зв'язок між поліморфізмом 1G/2G-1607 гена ММР-1 і розвитком лейоміоми матки, перебіг якої супроводжується несправжньою ерозією шийки матки (ектопією циліндричного епітелію) (P= 0,004 за* χ*2-критерієм Пірсона).*

Вступ

Важливість проблеми вивчення стану шийки матки у пацієнток із лейоміомою матки (ЛМ) зумовлена однаково великою частотою, з якою зустрічаються згадані вище патології в структурі гінекологічної захворюваності. ЛМ діагностується у 20-40% жінок різного віку [1]. Середній вік жінок при первинному виявленні ЛМ становить 32,8±0,47 років [2]. Ріст цієї доброякісної пухлини порушує фізіологічний перебіг менструальної, секреторної і дітородної функцій. Прогресує патологія шийки матки при наявності супутньої гінекологічної патології пухлинного характеру. Дані про її частоту при ЛМ відсутні. Наявність змін поверхневого епітелію шийки матки та характер їх вираженості суттєво змінює об'єм оперативного втручання з приводу ЛМ, інвалідизуючи жінку.

Основу пато- і морфогенезу ЛМ забезпечують процеси ангіогенезу. Сидорова І.С. та співавтори. за клініко-морфологічною картиною обґрунтували поділ ЛМ на прості та проліферуючі. Прості ЛМ характеризуються повільним ростом, інтрамуральною чи субсерозною локалізацією одиничних вузлів, схильних до фіброзу або самовільної регресії. Такі пухлини відрізняються слабкою активністю периваскулярних зон та процесів неоангіогенезу (утворення судин синусоїдного типу), підвищеною синтетичною активністю міоцитів пухлини з високою продукцією компонентів екстрацелюлярного матриксу.

Гістологічно проліферуючі ЛМ характеризуються множинними зонами росту з вираженою периваскулярною активністю та ангіогенезом, зниженою синтетичною активністю м'язевих клітин та слабкою продукцією компонентів позаклітинного матриксу. Частіше локалізуються субмукозно та інтрамурально, швидко ростуть, часто поєднуючись із гіперпластичними процесами ендометрію та яєчників, а також неопластичними змінами шийки матки [3, 5].

Вплив системи ферментів матриксних металопротеїназ (ММР) сьогодні є сферою наукових і практичних інтересів щодо пошуку прогностичних критеріїв при доброякісних та злоякісних пухлинах. Особливе значення для інвазивності пухлинних клітин має наявність і активність ферментів-колагеназ, у тому числі матриксної металопротеїнази-1 (ММР-1).

Відомо, що генний поліморфізм ММР-1 (2G/2G) призводить до посиленої продукції фермента і пов'язаний із підвищеною інвазивністю пухлин. Велике прогностичне значення ММР-1 продемонстровано при раку легень [13], підшлункової залози [9], стравоходу [14], яєчників [11], ободової та прямої кишки [7, 8, 15].

Покривний епітелій піхвової частини шийки матки характеризується високою регенеративною активністю та виконує захисну функцію, виступаючи індикатором змін її біоценозу чи присутності вірусної інфекції. Стан шийки матки у більшості випадків підтверджує порушення гормонального балансу в організмі жінки. Ділянки пошкодженого багатошарового плоского незроговілого епітелію на поверхні шийки матки замінюються клітинами циліндричного епітелію з цервікального каналу - виникає ектопія або несправжня ерозія шийки матки. Ектопію циліндричного епітелію прийнято вважати доброякісним процесом шийки, але вона є фоновою патологією для розвитку передракових змін шийки матки. Дані щодо розподілу алельних варіантів гена

©І.М.Савченко, В.Ю. Гарбузова, 2014

ММР-1 у жінок із лейоміомою матки, перебіг якої супроводжується ектопічними змінами шийки, в українській популяції відсутні.

Мета дослідження

Вивчити зв'язок алельних варіантів гена ММР-1 за поліморфізмом 1G/2G-1607 у хворих з ЛМ серед жінок, що мають фонову патологію шийки матки.

Матеріали і методи

Діагноз лейоміоми матки було встановлено 108 жінкам основної групи віком від 26 до 60 років (середній вік 47,82 ± 6,6 роки) на основі аналізу анамнестичних та клінічних даних, а також результатах гінекологічного огляду та підтверджено показниками ультразвукового дослідження. До цієї ж групи увійшли і прооперовані пацієнтки, у яких спостерігався симптомний перебіг даної пухлини (47,2%); у таких хворих діагноз ЛМ підтверджений гістологічно. Усі жінки основної групи зверталися зі скаргами з приводу ускладнень ЛМ до гінекологічних відділень Путивльської та Конотопської ЦРЛ, міських лікарень №1 та №5 м. Суми, Обласного перінатального центру.

Групу популяційного контролю склали 84 жінки в менопаузі (середній вік 69,75 ± 8,4 років), що робило неможливим розвиток даної патології в наступні роки життя таких пацієнток, тим самим збільшуючи надійність контролю. Відсутність лейоміоми матки у жінок цієї групи підтверджувалась даними УЗД та гінекологічного огляду під час обов'язкового щорічного обстеження в жіночій консультації Конотопської ЦРЛ у зв'язку з лікуванням іншої екстрагенітальної патології.

Пацієнтки зі злоякісною пухлинною патологією будь-якої локалізації в дослідженні участі не брали. Не було у складі основної групи і жінок у період вагітності та лактації. Усі жінки, що брали участь у дослідженні, на момент опитування виконали свою дітородну функцію. Під час гінекологічного обстеження у пацієнток обох груп зібрано гінекологічний анамнез, проведено огляд шийки матки у дзеркалах, цитологічне дослідження, просту та розширену кольпоскопію, бімануальне піхвове обстеження.

При вивченні даних кольпоскопії керувалися міжнародною класифікацією кольпоскопічних термінів, прийнятою на VII Всесвітньому конгресі з патології шийки матки і кольпоскопії (Рим, 1990) та кольпоскопічною класифікацією патологічних процесів шийки матки за Коханевич Є.В. (1997 рік) [4].

Аналіз даних гінекологічного анамнезу та огляду встановив, що несправжня ерозія шийки матки була діагностована у 52,7% жінок основної та 54,8% жінок контрольної груп. Хворих із ЛМ і жінок контрольної групи, залежно від наявності чи відсутності несправжньої ерозії (ектопії циліндричного епітелію) піхвової частини шийки матки, було поділено на підгрупи.

Дослідження проводили з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етнічні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини (1964, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Усі пацієнти підписали інформовану угоду про участь у дослідженнях із наступним забором венозної крові з метою генетичного аналізу.

Визначення 1G/2G-1607 поліморфізму (rs 1799750) гена ММР-1 проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виділенні їх шляхом електрофорезу в 2,5% агарозному гелі.

З метою генотипування, венозну кров набирали у стерильних умовах у моновети, об'ємом 2,7мл., із калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти ("Sarstent", Німеччина), що слугувала антикоагулянтом. Кров заморожували і зберігали при температурі -20?С. ДНК із неї виділяли, використовуючи набори "Изоген" (Росія). Ампліфікацію ділянки гена, що містить сайт 1G/2G-1607 поліморфізму в промоторі гена ММР-1, проводили за допомогою пари специфічних праймерів: прямого (sence) 5'TGACTTTTAAAACATAGTCTATGTTCA 3' і зворотнього (antisense) 5' TCTTGGATTGATTTGAGATAAGTCATAGA 3'. Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5- кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 250 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 15 рМ кожного з праймерів і 1,0 ОД Taq- полімерази, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Програма ампліфікації: денатурація - 94?С (50с), гібридизація праймерів 62,5 ?С (45с), елонгація 72 ?С (1хв.) разом 30 циклів. Для рестрикційного аналізу 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37 ?С упродовж 18 годин з 3 ОД рестриктази AluI у буфері Tango такого складу: 3,3 мМ трис-ацетату (рН 7,9), 10 мМ ацетату магнію, 66 мМ ацетату калію, 0,1 мг/мл альбуміну. Якщо в -1607-й позиції гена ММР-1 не містився додатковий один гуанін, ампліфікат, що складався з 269 пар основ, розщеплювався рестриктазою

AluI на два фрагменти 241 і 28 пар основ. У разі присутності додаткового гуаніну, сайт рестрикції для AluI втрачався і візуалізувався один фрагмент завдовжки 269 пар основ. Ампліфікати одержаного фрагменту гена ММР-1 після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій, горизонтальний електрофорез (0,1А; 14ОV) проводили протягом 35 хвилин. Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS-17. При цьому достовірність відмінностей визначали за χ^2 критерієм. Значення P<0,05 вважали достовірним.

Обговорення результатів дослідження

Генотипування хворих із лейоміомою та пацієнтів контрольної групи за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена ММР-1 дало змогу порівняти їх між відповідними підгрупами, утвореними за наявності та відсутності такої патології шийки матки як ектопія циліндричного епітелію піхвової частини шийки матки в анамнезі.

Вивчення частоти генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена ММР-1 у пацієнток з наявністю або відсутністю в анамнезі ерозії шийки матки (табл.), виявило істотні відмінності в розподілі частот алельних варіантів 1G/2G-1607 поліморфізму гена ММР-1 між хворими на ЛМ і пацієнтками контрольної групи лише серед жінок, у яких діагностовано ектопію циліндричного епітелію шийки матки (P=0,004).

Фермент ММР-1 забезпечує деградацію колагенів I, II і III типів, приймаючи участь у ремоделюванні позаклітинного мікрооточення. Попередник цього білка - про-ММР-1, стає функціонально активним під впливом гормонів, цитокінів, протеаз. Інсерція додаткового нуклеотиду гуаніну в положенні -1607 в промоторній ділянці гена створює додатковий сайт для транскрипції у мРНК та призводить до посилення продукції про-ММР-1. Отже, промотор з інсерцією 2G володіє більшою транскрипційною здатністю, ніж варіант промотору 1G [6].

Одержані нами результати свідчать про те, що існують істотні відмінності в розподілі генотипів за поліморфізмом 1G/2G-1607 гена ММР-1 між хворими з ЛМ та пацієнтками контрольної групи.

Таблиця 1

Розподіл частоти осіб із різними генотипами за 1G/2G-1607 поліморфізмом гена ММР-1 у контрольній групі та у хворих із ЛМ залежно від наявності ектопії шийки матки в анамнезі

Генотип	Наявність ектопії		Відсутність ектопії	
	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)	Контроль, n (%)	ЛМ, n (%)
1G/1G	11 (23,9)	6 (10,5)	4 (10,5)	3 (5,9)
1G/2G	24 (52,2)	19 (33,3)	20 (52,6)	32 (62,7)
2G/2G	11 (23,9)	32 (56,1)	14 (36,8)	16 (31,4)
	χ^2=11,261; P =0,004		χ^2=1,172; P =0,557	

Примітки: n – кількість осіб; P – значимість відмінностей у розподілі генотипів між контролем і ЛМ.

Ці відмінності, зокрема, є характерними для жінок, у яких присутні ерозивні зміни епітелію шийки матки в анамнезі.

Так, в контрольній групі відсоток гомозигот 1G/1G удвічі більший серед пацієнток з ектопією циліндричного епітелію. Кількість носіїв із генотипом 1G/2G у пацієнток зі змінами шийки матки та здоровою шийкою була однаковою. А відсоток гомозигот за 2G алелем в групі з ерозією був дещо меншим, ніж серед пацієнток зі здоровою шийкою матки. В основній групі носіїв гомозиготних генотипів (1G/1G та 2G/2G) було вдвічі більше серед жінок з ерозією, порівняно із пацієнтками без ектопії. А кількість гетерозигот 1G/2G була істотно вищою серед жінок зі здоровою шийкою.

Окрім впливу на перебіг фізіологічних процесів регенерації, ММР-1 є важливим модулятором канцерогенезу. Багато досліджень присвячено проблемам раку шийки матки, проте їх результати досить суперечливі. Так, Lai H.C. у своїх дослідженнях встановив, що частота алеля 2G у пацієнток з плоскоклітинним раком різного ступеня інвазивності істотно не відрізняються від контрольних значень. А гетерозиготне носійство 1G/2G забезпечувало більшу тривалість життя у таких пацієнток, порівняно з гомозиготами 2G/2G або 1G/1G (P=0,02). Зроблено висновок, що гетерозиготне носійство може бути використано як прогностичний маркер у хворих з раком шийки

матки [12].

Nishioka Y. виявив кореляцію даного SNP з клінічною стадією раку шийки матки. Результати досліджень свідчать, що промотор з 2G алелем підвищує транскрипційну активність гена MMP-1 та збільшує інвазивну здатність рака шийки матки [16]. Ju W. Дослідивши велику популяцію корейських жінок, не встановив істотної кореляції між поліморфізмом 1G/2G-1607 гена MMP-1 та підвищеною сприйнятливістю до раку шийки матки чи погіршенням прогнозу для таких пацієнток [10].

Висновки

Результати виконаних нами досліджень показали, що існує зв'язок між поліморфізмом 1G/2G-1607 гена MMP-1 і розвитком лейоміоми матки. Цей зв'язок виявляє себе, зокрема, у жінок, які мають ектопію циліндричного епітелію піхвової частини шийки матки.

Перспективи подальших досліджень

Суперечливість і неоднозначність даних щодо впливу різних видів поліморфізму гена MMP-1 на розвиток патології шийки матки у жінок з лейоміомою свідчать про складність проблеми і зумовлюють необхідність продовжувати дослідження в цьому напрямі.

Література. 1. Айламазян Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы / Э.К. Айламазян [и соавт] / МЕДпресс-информ. // Практическое руководствово для врачей. - 2007 - С. 276-284. 2. Вихляєва Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляєва, Б.И. Железнов [и др.] // М.: МИА. - 2002. - С. 424-487. 3. Зайратьянц О.В. Особенности морфогенеза и ангиогенеза лейомиом матки / О.В. Зайратьянц, И.С. Сидорова, С.А. Леваков, Е.М. Левин, К.В. Опаленов // Архив патологии. - 2005. - Т.67, №3. - С. 29-31. 4. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги". 5. Сидорова И.С. Диагностическая медицинская морфометрия / И.С. Сидорова, О.В. Зайратьянц, С.А. Леваков // М. - 2002. - С. 192-199. 6. Dunleavey L. Rapid genotype analysis of the matrix metalloproteinase-1 gene 1G/2G polymorphism that is associated with risk of cancer / L. Dunleavey, S. Beyzade, S. Ye. // Matrix Biol. - 2000. - Vol.19. - P. 175-7. 7. Ghilardi G. Matrix metalloproteinase-1 promoter polymorphism 1G/2G is correlated with colorectal cancer invasiveness / G. Ghilardi, M.L. Biondi, J. Mangoni, S. Leviti [et al.] // Clin Cancer Res. - 2001. - Vol.7 - P. 2344-2346. 8. Hinoda Y. Association of functional polymorphisms of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 genes with colorectal cancer / Y. Hinoda, N. Okayama, N. Takano, K. Fujimura [et al.] // Int. J. Cancer. - 2002. - Vol.102 - P. 526-529. 9. Ito T. Expression of the MMP-1 in human pancreatic carcinoma: relationship with prognostic factor / M. Ito, J. Shiozawa, S. Naito, T.Kanematsu [et al.] // Mod. Pathol. - 1999. - Vol.12. - P. 669-674. 10. Ju W. Promoter polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 and risk of cervical cancer in Korean women / W. Ju, S. Kang, J.W. Kim, N.H. Park [et al.] // Cancer Lett. - 2005. - Vol.217, №2. - P. 191-6. 11. Kanamori Y. Correlation between expression of the matrix metalloproteinase-1 gene in ovarian cancers and an insertion/deletion polymorphism in its promoter region / Y. Kanamori, M. Matsushima, T. Minaguchi, K. Kobayashi [et al.] // Cancer Res. - 1999. - Vol.59. - P. 4225-4227. 12. Lai H.C. Matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism as a prognostic predictor of invasive cervical cancer / H.C. Lai, C.M Chu, Y.W Lin, C.C. Chang [et al.] // Gynecol Oncol. - 2005. - Vol.96. - P. 314-9. 13. Li M. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-1 levels in peripheral plasma and tumour tissues of lung cancer patients / M. Li, T. Xiao, Y. Zhang, L. Feng [et al.] // Lung Cancer. - 2010. - Vol.69, №3. - P. 341-7. 14. Murray GI. Matrix metalloproteinase-1 is associated with poor prognosis in oesophageal cancer / GI. Murray, M.E. Duncan, P. O'Neil, J.A. McKay [et al.] // J Pathol. - 1998. - Vol.185. - P. 256-261. 15. Murray GI. Matrix metalloproteinase-1 is associated with poor prognosis in colorectal cancer / GI. Murray, M.E. Duncan, P. O'Neil, W.T Melvin [et al.] // NatMed. - 1996. - Vol.2 - P. 461-462. 16. Nishioka Y. A relationship between Matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) promoter polymorphism and cervical cancer progression / Y. Nishioka, S. Sagae, A. Nishikawa, S. Ishioka, R. Kudo // Cancer Lett. - 2003. - Vol.200, №1. - P. 49-55. 17. Rutter J.L. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 promoter creates an Ets binding site and augments transcription / J.L. Rutter, T.I. Mitchell, G.Buttice [et al.] // Cancer Res. - 1998. - Vol.58. - P. 5321-5325. 18. Ye S. Invasiveness of cutaneous melanoma is influenced by matrix metalloproteinase 1 gene polymorphism / S. Ye, S. Dhillon, S.J. Turner // Cancer Res. - 2001. - Vol.61. - P. 1296-1298.

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМА 1G/2G-1607 ГЕНА МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ-1 С ФОНОВЫМИ ПРОЦЕССАМИ ШЕЙКИ МАТКИ СРЕДИ ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ

И.Н.Савченко, В.Ю.Гарбузова

Резюме. Приведены результаты определения полиморфизма 1G/2G гена матриксной металлопротеиназы-1 у 108 женщин с лейомиомой матки (ЛМ) и 84 женщин без указанной патологии (контрольная группа). Проведен сравнительный анализ распределения генотипов среди женщин с эрозией шейки матки. Результаты выполненных нами исследований показали, что существует связь между полиморфизмом 1G/2G-1607 гена MMP-1 и развитием лейомиомы матки, течение которой сопровождается ложной эрозией шейки матки (эктопией цилиндрического эпителия) (P= 0,004 за $c2$-критерием Пирсона).

Ключевые слова: матриксная металлопротеиназа-1, однонуклеотидный полиморфизм, лейомиома матки, эрозия.

CONNECTION BETWEEN THE 1G/2G-1607 POLYMORPHISM OF THE MATRIX METALOPROTEINAZA-1GENE AND THE BACKGROUND PROCESSES OF THE CERVIX AMONG WOMEN DIAGNOSED WITH LEIOMYOMA

I.M.Savchenko, V.Yu.Garbuzova

Abstract. Provided the results of the 1G/2G polymorphism detection of the matrix-metaloproteinaza-1 gene between 108 women with leiomyoma and 84 women without this pathology (the control group). A comparative analysis of the genotypes distribution between women with cervical erosion was conducted. The results of the research showed that there is a connection between the 1G/2G polymorphism of the MMP-1 gene and the leiomyoma development, which is followed by the false erosion of the cervix (ectopia of the columnar epithelium) (P= 0,004 by the $\chi 2$- -Pearson's criterion).

Key words: matrix-metaloproteinaza-1, single nucleotide polymorphism, leiomyoma, erosion.

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.127-130.

Надійшла до редакції 30.01.2015
Рецензент – проф. І.С. Давиденко
© І.М.Савченко, В.Ю. Гарбузова, 2015

УДК 616.248-07-003.96:616-056.527

О.Р. Слаба,

О.М. Радченко

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ЗАГАЛЬНІ НЕСПЕЦИФІЧНІ АДАПТАЦІЙНІ РЕАКЦІЇ У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ АСОЦІЙОВАНУ З ОЖИРІННЯМ

Ключові слова: *бронхіальна астма, ожиріння, адаптаційні реакції, дистрес, еустрес, лептин.*

Резюме. *Вивчено типи та характер загальних неспецифічних адаптаційних реакцій у 104 хворих на бронхіальну астму, та особливості перебігу хвороби на тлі несприятливих реакцій адаптації та ожиріння. Розвиток стрес-реакції у хворих асоціювався зі здовженням стаціонарного лікування, артеріальної гіпертензією, більшою активністю запалення та погіршенням білок-синтетичної функції печінки. Збільшення маси тіла при дистрес-реакції у хворих на бронхіальну астму характеризувалося вираженим запальним процесом, анемічним синдромом та погіршенням функції печінки. Таким чином, ожиріння та дистрес реакції є предикторами несприятливого перебігу бронхіальної астми.*

Вступ

Останнім часом бронхіальна астма (БА) визнана глобальною медико-соціальною проблемою, актуальність якої у світі щорічно зростає [6]. За даними ВООЗ, БА займає друге місце за частотою, після хронічного обструктивного захворювання легень, серед хронічних хвороб дихальної системи. І хоча на даний час досягнуто значних успіхів як у діагностиці, так і у лікуванні БА, частота виникнення та прогресування цієї хвороби невпинно зростає. Ріст даної патології часто пов'язують із особливостями способу життя сучасного суспільства, що часто зловживає надмірним споживанням їжі. Тобто зростання частоти виникнення БА відбувається одночасно із ростом проблеми ожиріння [5,8].

Відомо, що діяльність дихальної системи регулюється нервовою, ендокринною та імунною системами, які водночас беруть активну участь у забезпеченні загальних неспецифічних адаптаційних реакцій організму. Крім того, легені мають постійний контакт із зовнішнім середовищем, через що підтримується баланс між пошкоджуючими та захисними чинниками [2,4]. Серед загальних неспецифічних адаптаційних реакцій організму виділяють несприятливі - дистрес реакції (стрес, переактивація, неповноцінна адаптація) та сприятливі - еустрес (спокійна та підвищена активація). Патогенетичні зв'язки між стресс-реакцією та патологією дихальних шляхів вивчалися й раніше [3], проте зв'язки адаптаційних реакцій з ожирінням не були досліджені. Адаптаційні процеси в організмі підтримуються за участі системи крові, яка забезпечує імунний контроль [7]. Саме співвідношення формених елементів крові у здорових осіб є доволі стабільним, проте під дією пошкоджуючих чинників та при тривалому впливі стресорних факторів рівновага може порушуватися, що веде до виснаження адаптаційних можливостей організму.

© О.Р. Слаба, О.М. Радченко, 2015

Мета дослідження

Оцінити загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих на БА з різною масою тіла.

Матеріал і методи

Обстежено 104 хворих на БА, що перебували на лікуванні в алергологічному відділенні 1-ї клінічної лікарні м. Львова. Серед них 52 % чоловіків (медіана віку 40 [23; 49] років) та 48 % жінок (51 [43; 55] рік). Контрольну групу склали 30 здорових осіб (співставних за віком та статтю). Діагноз хвороби та ступінь важкості БА встановлювали на основі наказу МОЗ України № 128 від 19.03.2007 (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Пульмонологія"). За допомогою розрахунку співвідношення лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів (індекс адаптації) та відносного вмісту лімфоцитів у крові визначали тип та характер загальних неспецифічних адаптаційних реакцій. Для реакції стресу характерним є те, що індекс адаптації не перевищує 0,3, а рівень лімфоцитів не досягає 20 %. Показники індексу адаптації в межах 0,31 - 0,50, а рівень лімфоцитів від 20 % до 28 % свідчать про реакцію орієнтування. При спокійній активації індекс становить 0,51 - 0,70, вміст лімфоцитів 29 - 33 %. При підвищеній активації індекс адаптації коливається в межах 0,71 - 0,90 та спостерігається зростання

лімфоцитів до 34 - 45 %. Для реакції переактивації характерний індекс адаптації вище 0,9, а кількість лімфоцитів більше 45 %. За умов, лейкопенії, коли лейкоцитів менше $4x10^9$/л діагностували реакцію неповноцінної адаптації [1]. Усі адаптаційні реакції поділяли за їх характером на дві групи: дистрес та еустрес. До сприятливих реакцій еустресу відносили спокійну та підвищену активацію, до несприятливих дистрес-реакцій - стрес, переактивацію та неповноцінну адаптацію [2]. Лептин крові визначали методом твердофазового ферментозв'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA) за допомогою реактиву "DRG Лептин ELISA" (DRG, Німеччина). Нормою вважали рівень лептину 3,6 - 11,1 нг/мл у жінок та 1,1-5,6 у чоловіків. Також за формулою Кетле розраховували індекс маси тіла (ІМТ): маса тіла (кг)/ріст ($м^2$). ІМТ від 18 до 24,9 кг/$м^2$ розцінюється як нормальний, від 25 до 29,9 кг/$м^2$ - як надмірна маса, а ІМТ вищий 30 кг/$м^2$ - як ожиріння. Результати оброблені методом варіаційної статистики, за допомогою стандартного набору програм. Показники були подані як медіана та [перший; четвертий] квартилі. Непараметричні показники в групах порівнювали між собою за допомогою U-критерію Манн-Вітні. Силу та направленість взаємозв'язків між кількісними чи якісними параметрами визначали за допомогою критерію (τ) Кендалла. Різницю між порівнюваними величинами вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

Найчастіше у хворих на БА спостерігалася реакція орієнтування (40,4±4,8 %), частота якої майже співпадала із контрольною групою (45,0 ± 5,2 %). Другою за частотою виявилась реакція спокійної активації 31,7 ± 4,6 %, у здорових осіб така реакція спостерігалася істотно рідше (19,0 ± 4,1%, $p<0,05$). Реакція підвищеної активації зустрічалася у 8,7±2,8 % хворих, що майже удвічі рідше ніж у контролі (15,0±3,7 %, $p>0,05$). Реакція стресу спостерігалася у 15,4±3,5 % хворих проти 8,0±2,9% ($p>0,05$) у здорових осіб та переактивація у 3,8±1,9 % хворих проти 7,0±2,7 % ($p> 0,05$) серед здорових осіб. Загалом, реакції дистресу зустрічалися практично з ідентичною частотою як у хворих, так і у здорових осіб (19,2±3,9 % та 20,0 ± 4,1 %). Еустрес у хворих на астму зустрічався дещо частіше, ніж у здорових осіб, проте різниця не досягла рівнів істотності (40,4± 4,8 % та 34,4 ± 4,9 %).

Виявилося, що частота дистрес реакцій збільшувалася з віком: від 14,2 ± 5,3 % у молодих хворих до 33,2 ± 19,1 % у пацієнтів старечого віку. У старечому віці часто виявляли еустрес реакцію (49,8 ± 20,0 %). Аналогічно часто реакцію спостерігали серед хворих середнього віку (48,9 ± 7,3 %) та приблизно з однаковою частотою в молодому та похилому (34,9 ± 7,3 % та 37,5 ± 17,1 %). У чоловіків з БА реакції дистресу спостерігалися більш як у 2 рази частіше, ніж у жінок (20,4 ± 5,5 % проти 8,0 ± 3,8 %, $p < 0,05$). Реакції еустресу незалежно від статі зустрічалися майже з однаковою частотою (у 41,0 ± 6 % чоловіків та в 46,0 ± 6,4 % жінок).

Також були проаналізовані типи адаптаційних реакцій у хворих на БА з різною масою тіла та виявлено ряд особливостей. У хворих з ожирінням частіше, ніж у пацієнтів з нормальною та надмірною масами тіла, спостерігалися несприятливі типи реакцій (стресу та переактивації), проте їх частота не досягла рівнів істотності. Істотно частіше серед хворих з надмірною масою тіла спостерігалася реакція підвищеної активації (16,7±3,9 % проти 5,9±2,5 % у пацієнтів з нормальною масою тіла, $p<0,05$). Загалом, найчастіше реакції дистресу спостерігалися серед осіб з ожирінням (21,8±7,1 %), а за умов надмірної маси тіла такі реакції виявляли найрідше (13,3±5,7 %, $p > 0,05$). Еустрес виявляли майже у половини хворих з надмірною масою тіла (46,7±8,4 %).

Проаналізувавши гендерні особливості адаптаційних реакцій, з врахуванням різної маси тіла, ми виявили, що у чоловіків з нормальною масою реакції еустресу зустрічалися майже у тричі рідше (22,7±8,9 %), ніж у жінок з аналогічною масою тіла (64,3±12,8 %, $p<0,05$). Серед хворих з надмірною масою питома вага дистресу та еустресу не залежала від статі.

Оскільки жирова тканина слугує не лише пасивним джерелом енергії, але й ендокринноактивним органом, що синтезує величезну кількість біологічно активних сполук. Серед яких адипоцитокін - лептин. Ми проаналізували загальні типи адаптаційних реакцій у хворих на БА залежно від рівня лептину крові та виявили певні особливості. Так, реакція орієнтування зустрічалася майже у половини (47,6±9 %) хворих з нормальним рівнем лептину, тоді як серед пацієнтів з високим його вмістом цю реакцію ми виявляли менш, як у третини обстежених (28,9±7 %). Реакція підвищеної активації фіксувалася за умов високого лептину у 4 рази частіше, ніж серед пацієнтів з нормальним рівнем (21,2±7 % проти 4,8±4 %, $p<0,05$). Стрес та спокійна активація в обох підгрупах діагностувалися майже з однаковою частотою (у 19 ± 8 % та 21 ± 8 %), а переактивація за умов нормального леп-

тину не зустрічалася взагалі. Загалом, дистрес-реакції були діагностовані у 19 ± 8 % осіб з нормальним рівнем лептину та, дещо частіше, у 26,3 ± 7 % (p > 0,05) з підвищеним його вмістом.

Також ми вивчили кореляційні зв'язки індексу адаптації з іншими клініко-лабораторними показниками. Виявилося, що індекс адаптації обернено корелював із тривалістю стаціонарного лікування (τ=-0,2; p = 0,04), ступенем артеріальної гіпертензії (τ = -0,2; p = 0,02), відносними рівнями паличкоядерних (τ=-0,1; p=0,04) і сегментоядерних нейтрофілів (τ=-0,1; p = 0,00001) та тимоловою пробою (τ=-0,1; p=0,04). Позитивні кореляційні зв'язки були зафіксовані між індексом адаптації та ступенем важкості БА (τ= 0,2; p=0,005), ступенем дихальної недостатності (τ = 0,2; p = 0,01) та наявністю емфіземи легень (τ = 0,2; p = 0,03). Позитивні кореляційні зв'язки ми спостерігали також із рівнем еозинофілів крові (τ=0,9; p=0,00001), АСТ (τ = 0,2; p = 0,03) та кількістю загального холестерину (τ=0,1; p= 0,003).

Індекс адаптації - відношення лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів є одним із критеріїв адаптаційних реакцій [1], але несприятливими є як зменшення його значень, що притаманне стрес-реакції, так і надмірне зростання, що характеризує реакцію переактивації [2]. Саме це пояснює отримані кореляційні зв'язки. За проведеним кореляційним аналізом, зменшення індексу адаптації та розвиток стрес-реакції у хворих на БА асоціюється зі здовженням стаціонарного лікування, артеріальної гіпертензією, більшою активністю запалення (за паличкоядерними нейтрофілами), погіршенням білок-синтетичної функції печінки (за тимоловою осадовою пробою). Надмірне збільшення індексу адаптації та розвиток реакції переактивації натомість буде асоціюватися із наростанням дихальної недостатності та важкості БА, розвитком емфіземи легень, еозинофільним запаленням, цитолітичним синдромом та гіперхолестеринемією.

Про важчий перебіг БА, поєднаної з ожирінням, свідчить те, що дистрес-реакції у поданій групі супроводжувалися більш вираженим запальним процесом за рівнем лейкоцитів (11,2 [10,8; 12,4] 10^9/л проти 8,5 [7,8 ; 9,2] 10^9/л, p = 0,006). У той же час, надмірна маса тіла на фоні реакцій дистресу частіше супроводжувалася анемією за кількістю еритроцитів (3,9 [3,8; 4,2] 10^{12}/л проти 4,3 [4,3; 4,4] 10^{12}/л, p = 0,04) та найнижчим показником загального білка сироватки. Також при ожирінні та дистресі ми виявили нижчий рівень загального холестерину (4,2 [3,6; 4,7] ммоль/л проти 5,0 [4,8; 5,7] ммоль/л, p = 0,03) та β-ліпопротеїдів (42 [35,5; 48] ммоль/л проти 48 [40,5; 55,6] ммоль/л, p = 0,04), ніж за умов ожиріння та еустресу. Тобто, збільшення маси тіла та дистрес-реакції у хворих на БА характеризувалися вираженим запальним процесом, анемічним синдромом та погіршенням функції печінки.

Висновки

1.Бронхіальна астма супроводжується різними типами загальних неспецифічних адаптаційних реакцій: стресом, орієнтуванням, спокійною та підвищеною активацією.

2.Стрес-реакція часто асоціюється із тривалішим лікуванням, ознаками нейтрофільного запалення та супутньою патологією (артеріальна гіпертензія).

3.Несприятлива реакція переактивації, своєю чергою, поєднується із важчим перебігом бронхіальної астми, еозинофільним запаленням ознаками цитолізу та гіперхолестеринемією.

4.Дистрес реакції у хворих з ожирінням супроводжуються вираженим запаленням, анемічним синдромом та погіршеним функціонуванням печінки.

5.Отримані результати вказують на можливість використання типів адаптаційних реакцій та індексу адаптації для оцінки стану пацієнта та медичного прогнозування при бронхіальній астмі.

Перспективи подальших досліджень

Планується вивчення інших маркерів адаптаційних можливостей організму при бронхіальній астмі поєднаній з ожирінням.

Література. 1.Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Кузьменко Т.С. - М.: Имедис , 1998. - 654с. 2.Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб / О.М. Радченко. - Львів: Ліга-Прес, 2004. - 232 с. 3.Радченко О.М. Значення визначення адаптаційних процесів у хворих з гострою та хронічною бронхо-легеневою патологією / О.М. Радченко // Медична гідрологія та реабілітація. - 2009. - Т.7, № 4. - С.66-71. 4.Радченко О.М. Роль стресу та загальних адаптаційних реакцій у розвитку та прогресуванні гіпертонічної хвороби (Огляд літератури та власні дослідження) / О.М. Радченко, А.Л. Філіпюк // Медична гідрологія та реабілітація . - 2013. - Т. 11, № 2. - С. 68-75. 5.An Official American Thoracic Society Workshop Report: Obesity and Asthma /A. Dixon [et al.] // The Proceedings of the American Thoracic Society. - 2010. - Vol. 7. - P. 325-335. 6.Burden of comorbidity in individuals with asthma / A. Gershon, C. Wang, J. Guan [et al.] //Thorax. - 2010. - Vol. 65. - P. 612-618. 7.Cellular immunity and sterols in nonatopic chronical asthma patients / J. Panchyshyn, M. Panchyshyn, Y. Al-Qdemat [et al.] // Final programme and abstract book 6 interscience World Confernton of Inflamation, Antireumatics, Analgesics, Immunomodulators. - Geneva, 1995. - P.71. 8.Huisstede A. Obesity and asthma: comorbidity or causal relationship? / A. Huisstede, G.J. Braunstahl // Monaldi Arch. Chest Dis. - 2010. - Vol. 73, N 3. - P. 116-123.

ОБЩИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ АДАПТАЦИОННЫЕ РЕАКЦИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

О.Р. Слаба, Е.М. Радченко

Резюме. Изучены типы и характер общих неспецифических адаптационных реакций у 104 больных бронхиальной астмой, и особенности течения болезни на фоне неблагоприятных реакций адаптации и ожирения. Развитие стресс-реакции у больных ассоциировался с более продолжительным стационарным лечением, артериальной гипертензией, большей активностью воспаления и ухудшением белок-синтетической функции печени. Увеличение массы тела при дистресс-реакции у больных бронхиальной астмой характеризовалось выраженным воспалительным процессом, анемичным синдромом и ухудшением функции печени. Таким образом, ожирение и дистресс реакции являются предикторами неблагоприятного течения бронхиальной астмы.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ожирение, адаптационные реакции, дистресс, эустресс, лептин.

GENERAL NON-SPECIFIC ADAPTIVE REACTIONS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA ASSOCIATED WITH OBESITY

O.R.Slaba, O.M. Radchenko

Abstract. Types and character of general non-specific adaptive responses were studied in 104 patients with asthma, including peculiarities of the disease course in patients with reactions of maladaptation and obesity. The development of stress reactions in patients was associated with elongation of in-hospital treatment, arterial hypertension, higher activity of inflammation, and deterioration of protein-synthetic function of the liver. Weight gain and distress reactions in patients with asthma were characterized by severe inflammation, anemic syndrome and deterioration of liver function. Thus, obesity and distress reactions may be considered predictors of unfavorable course of bronchial asthma.

Key words: asthma, obesity, adaptive reactions, distress, eustress, leptin.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.131-134.

Надійшла до редакції 15.03.2015
Рецензент – проф. Г.Д. Коваль
© О.Р. Слаба, О.М. Радченко, 2015

616.34-008.6

Б.І. Слонецький,

І.В. Вербицький,

М.І. Тутченко,

І.О. Тюлюкін

Національна медична академія
післядипломної освіти імені
П.Л.Шупика,

ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ МОДЕЛЮВАННЯ СИНДРОМУ ,,КОРОТКОЇ КИШКИ”

Ключові слова: *експеримент, кишечник, синдром ,,короткої кишки".*

Резюме. *Робота виконана на 30 піддослідних тваринах (білі щурі) у яких моделювали синдром ,,короткої кишки" на фоні 12 годинної гострої оклюзійної судинної недостатності тонкої кишки. Отримані результати засвідчили про досить складні та негативні наслідки при одноетапному моделюванні синдрому ,,короткої кишки" на фоні гострого патологічного процесу для розробки хірургічних втручань при екстраполяції клінічних проблем в експеримент. Це знайшло своє відображення у прогресуючому зростанні інтоксикаційного синдрому, який на 7 добу післяопераційного періоду характеризувався різким підвищенням концентрації молекул сереньої маси (МСМ) (280) до 0,55±0,04 ум.од. та лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) до 2,31 ± 0,08, і незначним зменшенням на 14 добу концентрації МСМ (280) лише до 0,46±0,05 ум.од. та ЛІІ лише до 219 ± 0,12. Крім того, мала місце прогресуюча катаболічна декомпенсація та висока післяопераційна летальність.*

Вступ

Аналіз негативних наслідків хірургічного лікування різноманітних невідкладних захворювань органів черевної порожнини, створює передумови до переосмислення чималої низки причинно-наслідкових зв`язків, які призвели до незворотних ускладнень. Однією з таких проблем є гострі захворювання органів черевної порожнини, які ускладнені перитонітом та вимагають виконання обширних чи субтотальних резекцій тонкої кишки. Саме тому, до теперішнього часу, продовжується пошук нових принципів та методів лікування синдрому ,,короткої кишки", який супроводжує хворого після субтотальної резекції майже все життя.

Згідно аналізу літературних джерел [2, 8, 9, 10] та аналізу особистих клінічних досліджень [3, 4] основною причиною, яка стає підставою до проведення субтотальної резекції тонкої кишки у переважної більшості хворих (36%-58%) із гострими захворюваннями тонкої кишки (ГЗТК) є її гострі оклюзійні судинні захворювання.

Історичні надбання [5] свідчать про доцільність розробок нових хірургічних операцій, спочатку в експерименті, для виявлення недоліків та пріоритетів, а лише потім, їх переосмислене впровадження у клінічну практику. Однак, перш ніж розробити нове втручання, особливо в ургентній хірургії, є необхідність створення адекватної та доступної експериментальної моделі. Саме це і визначило необхідність проведення даного експериментального дослідження.

Мета дослідження

Дослідити особливості моделювання синдрому ,,короткої кишки" на фоні гострого оклюзійного ураження тонкої кишки.

Матеріал і методи

Експеримент виконано на 30 піддослідних тваринах (білі щурі), які утримувались у віварії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України відповідно до загальноприйнятих норм. Експериментальне дослідження проводили під тіопенталовим наркозом.

Аналіз результатів моделювання та забір матеріалу для дослідження здійснювали на 7, 14 та 21 добу перебігу післяопераційного періоду. Для покращення умов перебігу параопераційного періоду за 1 добу до оперативного втручання піддослідній тварині, яка знаходилася на водній дієті, інтрагастрально вводили розчин оливскової олії 0,5 мл, а підшкірно розчин Рінгера-лактата і розчин 5% глюкози. У післяопераційному періоді протягом 7 діб застосовувалась рідка щадна дієта, підшкірно вводили розчин Рінгера-лактата і розчин глюкози 5% протягом 15 діб та

© Б.І. Слонецький, І.В. Вербицький, М.І. Тутченко, І.О. Тюлюкін, 2015

антибіотик (цефтріаксон) тривалістю 5 діб. Виводили тварин із експерименту шляхом поглиблення наркозу, згідно етичних стандартів та діючих рекомендацій.

Токсичність біологічних середовищ організму оцінювали за концентрацією молекул середньої маси (МСМ-280) за методикою Н.И.Габриеляна і співав., ЛІІ - за формулою Я.А.Кальф-Каліфа. В експерименті застосовували лабораторні та статистичні методи дослідження з використанням пакетів ліцензійних програм "Біостатистика" та "Statistica for Windows 6.0".

Обговорення результатів дослідження

Аналіз літературних джерел [7, 11] засвідчив, що чимала низка науковців віддають перевагу моделюванню синдрому ,,короткої кишки" лише без ознак гострого запального процесу в черевній порожнині та у переважної більшості дослідження здійснювались на собаках. Окремі реалії сучасних обставин спонукали нас до розробки моделі синдрому ,,короткої кишки" у білих щурів.

Враховуючи той факт, що у пацієнтів з гострими захворюваннями тонкої кишки однією з провідних причин до здійснення субтотальної резекції є гостра оклюзійна судинна недостатність це і стало підставою спочатку до її моделювання з наступним здійснення заданої резекції тонкої кишки. Для цього, згідно патенту України на корисну модель № 55620 на першому етапі під час лапаротомії здійснювали (рис.1) охоплення заданої ділянки брижі тонкої кишки лігатурою, яку виводили на задню ділянку тулуба піддослідної тварини і у відповідності до проведення експериментальних досліджень через 14 діб здійснювали лігатурну компресію з оклюзією заданої ділянки брижових судин.

Через 12 годин після моделювання гострої оклюзійної судинної недостатності здійснювали лапаротомію та видаляли ділянку деструктивно зміненої тонкої кишки і відновлювали безперервність тонкої кишки за допомогою міжкишкового анастомозу "кінець в кінець" із застосуванням прецизійної, техніки зберігаючи 20-25% тонкої кишки.

Рис. 1. Охоплення заданої ділянки брижі тонкої кишки лігатурою

Отримані результати (табл.) у піддослідних тварин виявили низку негативних особливостей. Моделювання 12 годинної гострої оклюзійної судинної недостатності тонкої кишки (ГОСНТК) супроводжується значним інтоксикаційним навантаженням, про що свідчить достовірне ($p<0,05$) зростання концентрації в крові МСМ (280) з 0,28±0,01 ум.од. до 0,41±0,03 ум.од. та ЛІІ з 1,78±0,06 до 2,44±0,09.

Особливості перебігу післяопераційного періоду в піддослідних тварин з субтотальною резекцією тонкої кишки характеризуються складною адаптацією організму. Видалення деструктивно зміненого сегменту тонкої кишки мусило б сприяти швидкому видужуванню піддослідних тварин, однак значимість видаленої ділянки суттєво ускладнює стабілізацію гомеостазу в післяопераційному періоді.

Це знайшло своє відображення, особливо, протягом першого тижня післяопераційного періоду, і характеризувалося: летальністю 14 з 30 піддослідних тварин; різким зменшенням їх ваги з 319,24±8,72 г до 191,46±11,32 г; прогресуючим зростанням концентрації МСМ (280) до 0,55±0,04ум.од.; підвищенням ЛІІ до 2,31 ± 0,08.

Подібну тенденцію, дещо ослаблену, спосте-

Таблиця

Особливості перебігу післяопераційного періоду у піддослідних тварин 1 групи з субтотальними резекція ми тонкої кишки

Показники	Перед операцією	ГОСНТК (12 год)	Термін дослідження (доба)		
			7	14	21
МСМ (280)ум.од.	0,28 ±0,01	0,41±0,03 p*	0,55±0,04 p** p1*	0,46±0,05 p* p1*	0,39±0,07 p* p2* p3*
ЛІІ	1,71 ±0,06	2,44±0,09 p**	2,31±0,08 p**	2,19±0,12 p* p1*	2,08±0,19 p* p1* p2*
Вага	319,24 ±8,72	-	191,46 ±11,32	198,78 ±7,12	207,35 ±10,39

Примітка: 1.Коефіцієнт вірогідності p*<0,05; p**<0,01. 2. p - вірогідність у порівнянні з даними перед операцією; p1- вірогідність у порівнянні з 12 годинною ГОСНТК; p2- вірогідність у порівнянні з 7 добою; p3 - вірогідність у порівнянні з 14 добою.

рігали і протягом наступних 7 діб. Так з 8 по 14 добу загинуло ще 7 з 30 піддослідних тварин і хоча у порівнянні з 7 добою і спостерігали стабілізацію ваги піддослідних тварин та вона склала лише 198,78±7,12 грам. Було встановлено зменшення системного інтоксикаційного навантаження, що знайшло своє відображення у зменшенні концентрації МСМ (280) до 0,46±0,05 ум.од. та ЛІІ лише до 219 ± 0,12.

Спостереження за піддослідними тваринами в післяопераційному періоді протягом одного місяця виявили досить негативні наслідки такого моделювання патологічного процесу, коли одночасно започатковується гостре 12 годинне оклюзійне захворювання тонкої кишки з необхідністю виконання субтотальної її резекції та накладання первинного міжкишкового анастомозу. З 15 по 30 добу загинуло 9 з 30 піддослідних тварин, з досить критичною вагою на 21 добу післяопераційного періоду всього 207,35±10,39 грам та збереження в крові високої концентрації МСМ (280) - 0,39±0,07 ум.од. і ЛІІ - 2,08±0,19.

Висновки

Таким чином, серед недоліків моделювання синдрому ,,короткої кишки" у білих щурів спостерігали: а) високу летальність піддослідних тварин при здійснені моделювання в умовах 12 годинної гострої оклюзійної судинної недостатності; б) складність оцінки адаптації тонкої кишки в умовах прогресуючого перитоніту; в)негативні наслідки взаємно обважуючого впливу субтотальної резекції тонкої кишки на компенсаторні можливості організму піддослідних тварин в ранньому післяопераційному періоді.

Перспективи подальших досліджень

Будуть продовжені пошуки в наміченому науковому напрямку

Література. 1.Габриэлян Н.И. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях / Н.И. Габриэлян, А.А. Дмитриев, Г.Н. Кулаков // Клин. мед. - 1981. - № 10. - С. 38-42. 2. Субтоталъная резекция кишечника у больной с тромбозом начального отдела верхній брыжеечной артерии / С. В. Тарасенко и др. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. - 2011. - С. 60-61. 3. Слонецький Б.І., Геронтологічні ракурси тонкої кишки у пацієнтів з гострим розповсюдженим перитонітом / Слонецький Б.І., Керашвілі С.Г., Максименко М.В., Лобанов С.М., Вербицький І.В.// Збірник наукових праць НМАПО ім. П.Л.Шупика.-К., 2012.-Вип.21.-книга 1.-С.76-82. 4.Слонецький Б.І., Оптимізація діагностико-лікувальної тактики у хворих з гострим розповсюдженим перитонітом / Слонецький Б.І., Керашвілі С.Г., Максименко М.В, Лобанов С.М., Вербицький І.В., Ахмед М.О. Батавіл // Український медичний часопис 2012.- № 4. -С. 150-152. 5. Сахечидзе К. Л. Хирургические методы лечения синдрома короткой тонкой кишки / К. Л. Сахечидзе // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2004. - Т. 5, № 3. - С. 560-563. 6. Каль-Калиф Я.Д. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении / Я.Д. Каль-Калиф // Врачебно едело. - 1941. - №1 - С. 31-36. 7. Крумс Л. М. Синдром короткой тонкой кишки: актуальные проблемы патогенеза, клиники и лечения / Л. М. Крумс, Е. А. Сабельникова, Л. Д. Фирсова / / Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2002. - № 1. - С. 140-141. 8. Хірургічне лікування синдрома короткої кишки / Усенко А. Ю. та ін. // Здоров'я України. - 2012. - жовт. - С. 8-9. 9. A case of hypomagnesemia linked tore fractory hypokalemia and hypocal cemia with short bowel syndrome / Sato Y. etal. // Nihon Jinzo Gakkai Shi. - 2012. - № 8. - P. 1197-1202. 10. A multi disciplinary approachto short bowe lsyndrome // Denegri A. [et al.] // Ann. Ital. Chir. - 2013. - № 20. - P. 84-85. 11. Chen J. Smooth muscle adaptation and recovery of contractility after massives mall bowel resectioninrats / Chen J., Wen J., Cai W. // Exp. Biol. Med. (Maywood). - 2012. - № 5. - P. 578-580.

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ СИНДРОМА „КОРОТКОЙ КИШКИ"

Б.И.Слонецкий, И.В.Вербицкий, Н.И.Тутченко, И.О.Тюлюкин

Резюме. Робота выполнена на 30 подопытных животных (белые крысы) в которых моделировали синдром "короткой

кишки" на фоне 12 часовой острой окклюзионной сосудистой недостаточности тонкой кишки.

Полученные результаты свидетельствовали о достаточно сложных и негативних последствиях при одноэтапном моделировании синдрома "короткой кишки" на фоне острого патологического процесса для разработки хирургических вмешательств при экстраполяции клинических проблем в эксперименте. Это нашло свое отражение в прогрессирующем росте интоксикационного синдрома, который на 7 сутки послеоперационного периода характеризовался різким повышением концентрации МСМ (280) до 0,55 ± 0,04 у.е. и ЛИИ до 2,31 ± 0,08, и незначительным уменьшением на 14 сутки концентрации МСМ (280) только до 0,46 ± 0,05 у.е. и ЛИИ только до 219 ± 0,12. Кроме того, имела место прогрессирующая катаболическая декомпенсация и высокая послеоперационная летальность.

Ключевые слова: эксперимент, кишечник, реперфузия, синдром "короткой кишки, энтеропатия, перитонит.

PROBLEMS AND PROSPECTS OF MODELING "SHORT BOWEL„ SYNDROME

B.I.Slonetsky, I.V.Verbitskiy, N.I.Tutchenko,I.O.Tiuliukin

Abstract. The work was performed on 30 experimental animals (white rats) in which simulated "short bowel" syndrome against a background of 12-hour acute occlusive vascular insufficiency of the small intestine.

The results showed a fairly complex and negative consequences of a one-step simulation of "short bowel" syndrome against the background of acute pathological process for the development of surgery in the extrapolation of clinical problems in the experiment. This is reflected in the progressive growth of intoxication syndrome, which on day 7 post-operative period was characterized by a sharp increase in the concentration of MSM (280) to 0,55 ± 0,04 conv and FRI to 2,31 ± 0,08, and a slight decrease in the concentration of MSM 14 days (280) only 0,46 ± 0,05 conv FRI and only 219 ± 0,12. In addition, there was a progressive catabolic decompensation and high postoperative mortality.

Key words: intestine, reperfusion, enteropathy, short bowel"syndrome.peritonitis.

National Medical Academy of Postgraduate Education named by P.L. Shupik (Kiev)

National Medical University named by A.A. Bogomoltsa (Kiev)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.135-138.

Надійшла до редакції 16.03.2015
Рецензент – проф. І.Ю. Полянський
© Б.І. Слонецький, І.В. Вербицький, М.І. Тутченко, І.О. Тюлюкін, 2015

УДК 616. 831 - 001. 3 - 036. 18/. 19 - 036. 11/. 112 - 073. 7

***М.Г. Семчишин*[1],**

***Б.В. Задорожна*[2]**

[1]Державний заклад клінічна лікарня "Державно - територіального галузевого об'єднання" Львівської залізниці,
[2]Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЧЕРЕПНО - МОЗКОВОЇ ТРАВМИ ЛЕГКОГО І СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНІВ ТЯЖКОСТІ В ГОСТРОМУ І ПРОМІЖНОМУ ПЕРІОДАХ

Ключові слова: *α - , β - , δ - , θ - ритми, легкого і середнього ступенів тяжкості ЧМТ.*

Резюме. *У статті коротко описані кількісні характеристики електроенцефалографічних (ЕЕГ) потенціалів у хворих при черепно - мозковій травмі (ЧМТ) легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах. Встановлено, що при ЧМТ легкого ступеня тяжкості дані ЕЕГ не відрізняються від контролю, а при ЧМТ середнього ступеня тяжкості відмічаються зміни на ЕЕГ: знижується α- ритм, що вказує на дисфункцію кірково - підкіркових структур, а це корелює з підвищеною поведінковою активністю, психічною збудливістю і агресивністю та є проявом порушення циклу "сон - бадьорість". Патологічні хвилі (δ - і θ -) сумарно складають більше 30% від загального часу реєстрації ЕЕГ і вказують на зниження рівня функціональної активності мозку та дисфункцію стовбурово - дієнцефальних структур. Виявлені факти можуть слугувати маркером функціонального стану мозку і нейродинамічних зсувів в ЦНС. Міжпівкульна асиметрія, зональні різниці і реакція активації кори відображають важкість травми, корелюють з клінічними проявами і дають змогу уточнити ступінь вираженості вогнищевих уражень і впливу патологічного процесу на дієнцефальні і стовбурові структури головного мозку.*

Вступ

Черепно - мозкова травма (ЧМТ) становить 36 - 40% усіх видів травм. За даними ВООЗ, кількість потерпілих із ЧМТ збільшується щороку на 2 - 3% [5, 7]. Проблема травматичних уражень головного мозку є однією із важливих форм церебральної патології і не втрачає актуальності, не дивлячись на численні наукові дослідження, покращання технічної оснащенності лікувальних підрозділів та організаційні міри [8]. Існуючі програми діагностики і лікування легкої та середнього ступенів тяжкості ЧМТ далекі від досконалості [5, 7]. Сучасний підхід до них повинен формуватися на основі патогенетичних уявлень. Комплексність залишається ключовим принципом лікувальної тактики та діагностики при різних клінічних формах ЧМТ [6]. Важливим негативним моментом при ЧМТ є нерідко прогресування у віддаленому періоді вегетативних, емоційних та інтелектуально - психічних порушень (травматичної хвороби головного мозку), що впливає на повноцінну трудову діяльність. Виникає необхідність динамічного вивчення особливостей протікання гострого і проміжного періодів ЧМТ на основі застосування сучасних діагностичних методів, що може допомогти в прогнозуванні можливостей розвитку травматичної хвороби головного мозку у віддаленому періоді та розробити методи її профілактики. Серед них вагоме значення в оцінці тяжкості травматичного ураження мозку і динаміки відновлення його діяльності відводиться ЕЕГ дослідженню [1, 2, 4].

Нейрофізіологічні дані при ЧМТ отримані з допомогою ЕЕГ обстеження відображають тяжкість ураження мозку і динаміку протікання травматичного процесу, так як він являє собою серію періодів гальмування і збудження різних структур головного мозку з перевагою іритативних явищ [3, 9].

Мета дослідження

Вивчити кількісні ЕЕГ характеристики у хворих з ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах.

Матеріал і методи

Ми обстежили 283 хворих із ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому (на 7 день) і проміжному (на 20 день) періодах. Із них

© М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожна, 2015

191 чоловіків і 92 жінки, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в неврологічному та нейрохірургічному відділеннях ДЗ КЛ "ДТГО" ЛЗ. Хворі були розподілені на три групи. Перша група - зі струсом головного мозку (СГМ) становила 143 пацієнти (50,53%). Із них 95 чоловіків (66,43%) та 48 жінок (33,57%). Друга група - із забоєм головного мозку легкого ступеня тяжкості (ЗГМЛС) становила 119 пацієнтів (42,05%). Із них 81 чоловіків (68,07%) та 38 жінок (31,93%). Третя група - із забоєм головного мозку середнього ступеня тяжкості (ЗГМСС) становила 21 особу (7,42%). Із них 15 чоловіків (71,43%) та 6 жінок (28,57%). Вік хворих 20 - 55 років. Як групу порівняння досліджували 20 практично здорових осіб віком 18 - 50 років. Із них було 14 чоловіків і 6 жінок. У всіх хворих та в осіб групи порівняння досліджували біоелектричну активність головного мозку методом електроенцефалографії на комп'ютері з використанням програмного забезпечення DX NT 32. Запис ЕЕГ проводили відповідно до міжнародної системи запису "10 - 20", використовуючи протокол 7 проб: закриті очі, відкриті очі, 1 -, 2 -, 3 - хвилини гіпервентиляції, фото- і фоно - стимуляція високо- і низькочастотна. Аналізували нормальні (α-, β-) та патологічні (δ-θ-) ритми в кожній досліджуваній групі, наявність міжпівкульної асиметрії, реактивність кіркових процесів, зональні різниці.

Обговорення результатів дослідження

Отримані в результаті досліджень дані подані в таблицях 1, 2.

Таблиця 1

Фізіологічні і патологічні ритми у хворих з ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому та проміжному періодах і в осіб контрольної групи (%)

Групи (n-кількість обстежених)	Ритми на ЕЕГ							
	α - ритм		β - ритм		δ - ритм		θ - ритм	
	гострий період	проміжний період	гострий період	проміжний період	гострий період	проміжний період	гострий період	проміжний період
СГМ (n=143)	83,7% p>0,05	85,2% p>0,05	12,4% p>0,05	12,0% p>0,05	1,9% p>0,05	1,3% p>0,05	2,0% p>0,05	1,8% p>0,05
ЗГМЛС (n=119)	81,8% p>0,05	83,9% p>0,05	13,8% p>0,05	12,7% p>0,05	1,9% p>0,05	1,7% p>0,05	2,5% p>0,05	2,0% p>0,05
ЗГМСС (n=21)	12,5% p<0,05	19,1% p<0,05	55,4% p<0,05	46,3% p<0,05	18,2% p<0,05	17,1% p<0,05	13,9% p<0,05	11,5% p<0,05
Контрольна група (n=20)	86,0%	87,3%	11,6%	11,5%	1,0%	1,1%	1,4%	1,3%

p – вірогідність змін по відношенню до контролю

Таблиця 2

Показники спектрального аналізу у хворих з ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах та в осіб контрольної групи

Групи (n-кількість обстежених)	Показники спектрального аналізу						
	Міжпівкульна асиметрія		Реакція активації кори		Зональні різниці		% від усіх обстежених
	гострий період	проміжний період	гострий період	проміжний період	гострий період	проміжний період	
СГМ (n=143)	відсутня	відсутня	збережена	збережена	хороші	хороші	50,53
ЗГМЛС (n=119)	відсутня	відсутня	збережена	збережена	хороші	хороші	42,05
ЗГМСС (n=21)	значно виражена p<0,05	значно виражена p<0,05	значно виражена p<0,05	значно виражена p<0,05	різко згладжені p<0,05	різко згладжені p<0,05	7,42
Контрольна група (n=20)	відсутня	відсутня	збережена	збережена	хороші	хороші	100

p – вірогідність змін по відношенню до контролю

Отримані нами показники, які наведені в табл. 1, 2 засвідчують, що при СГМ і ЗГМЛС в гострому і проміжному періодах зміни на ЕЕГ невірогідні (p>0,05) і не відрізняються від даних контрольної групи:α - і β- ритми збережені, δ - і θ - хвилі поодинокі, міжпівкульна асиметрія відсутня, зональні різниці добре виражені, реактивність кіркових процесів збережена. Натомість, зміни на ЕЕГ у хворих із ЗГМСС в гострому і проміжному періодах достовірно (p<0,05) відрізняються від контролю, і від показників хворих із СГМ та ЗГМЛС: α - ритм редукований, β - ритм виражений у всіх відведеннях, θ - хвилі ритмічні в лобових і δ- хвилі епізодичні в потиличних відведеннях, що вказує на дисфункцію стовбурово-дієнцефальних структур, зональні різниці різко згладжені, міжпівкульна асиметрія і реакція активації кори значно виражені. На 25 добу у хворих із ЗГМСС показники ЕЕГ покращились, а через 3 місяці нормалізувались повністю. Вогнищ еві - активності в обстежених нами хворих з ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах ми не відмічали.

Висновки

1. Значне зниження α - ритму (редукція), яке спостерігаємо при ЗГМСС, на нашу думку, пов'язане з дисфункцією кірково - підкіркових структур і зміною рівня лабільності мозкової тканини.

2. Низькоамплітудні ЕЕГ, які характерні для хворих із ЗГМСС (β - ритм у всіх відведеннях) корелюють з підвищеною поведінковою активністю і психічною збудливістю, агресивністю та можуть слугувати проявом порушення нормальної функції регуляції сну і бадьорості, що вказує на дисфункцію дієнцефальних неспецифічних систем головного мозку.

3. δ - і θ - коливання, які займають сумарно більше як 30% від загального часу реєстрації ЕЕГ, що спостерігаємо у хворих з ЗГМСС, вказують на зниження рівня функціональної активності мозку і дисфункцію стовбурово - дієнцефальних структур.

4. Наведені факти свідчать про роль ЕЕГ, як індикатора функціонального стану мозку і показника нейродинамічних зсувів в ЦНС.

5. Зміни ЕЕГ: міжпівкульна асиметрія, зональні різниці і реакція активації кори об'єктивно відображають важкість травми, корелюють з клінічними проявами та дають змогу уточнити ступінь вираженості вогнищевих уражень і впливу патологічного процесу на дієнцефальні і стовбурові структури головного мозку.

Перспективи подальших досліджень

Ми сподіваємося, що виявлені нами зміни ЕЕГ показників у хворих при ЧМТ легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах, матимуть діагностичне значення, допоможуть встановити ступінь тяжкості травми і доповнять протокол обстеження хворих із даною патологією.

Література. 1.Гриндель О.М. Электроэнцефалограмма при черепно - мозговой травме / О.М. Гриндель // В кн.: Клиническая электроэнцефалография . - М.: Медицина, 1973. - С. 213 - 259. 2.Жирмунская Е. А. Клиническая электроэнцефалография / Е.А. Жирмунская. - М.: Мэйби, 1991. - 265 с. 3. Зенков Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней / Л.Р. Зенков, М.А. Ронкин. - М.: Медицина, 1991. - 640 с. 4.Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография (с элементами эпилептологии) / Л.Р. Зенков. - М.: МЕДпресс - информ, 2002. - 368 с. 5.Лихтерман Л.Б. Неврология черепно - мозговой травмы / Л.Б. Лихтерман. - М., 2009. - 385 с. 6.Современные представления о патогенезе закрытой черепно-мозговой травмы / Под ред. Е.Г. Педаченко. - Киев: ТОВ "Задруга", 1996. - 282 с. 7.Черепно-мозкова травма: сучасні принципи невідкладної допомоги : [навч. посіб.] / Є. Г. Педаченко, І. П. Шлапак, А. П. Гук, М. М. Пилипенко. - К.: ВАРТА, 2007. - 312 с. 8.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. 9. Pourmand R. The significance of amplitude asymmetry in clinical electroencephalography / R. Pourmand // Clinical electroencephalography. - 1994. V. 25. - P. 76 - 80.

ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЧЕРЕПНО - МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ ЛЕГКОЙ И СРЕДНЕЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ В ОСТРОМ И ПРОМЕЖУТОЧНОМ ПЕРИОДАХ

М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожная

Резюме. В статье кратко описаны количественные характеристики ЭЭГ потенциалов у больных при ЧМТ легкой и средней степени тяжести в остром и промежуточном периодах. Установлено, что при ЧМТ легкой степени тяжести данные ЭЭГ не отличаются от контроля, а при ЧМТ средней степени тяжести отмечаются изменения на ЭЭГ: снижается α - ритм, что указывает на дисфункцию корково - подкорковых структур, а это коррелирует с повышенной поведенческой активностью, психической возбудимостью и агрессивностью и является проявлением нарушений в цикле "сон - бодрствование". Патологические волны (δ - і θ -) суммарно составляют более 30% от общего времени регистрации ЭЭГ и указывает на снижение уровня функциональной активности мозга и дисфункцию стволово - диэнцефальных структур. Выявленные факты могут служить маркером функционального состояния мозга и нейродинамических сдвигов в ЦНС. Межполушарная ассиметрия, зональные различия и реакция активации коры отображают тяжесть травмы, коррелируют с клиническими проявлениями и дают возможность уточнять степень выраженности очаговых нарушений и влияния патологического процесса на диэнцефальные и стволовые структуры головного мозга.

Ключевые слова: α - , β - , δ - , θ - ритмы, легкой и средней степени тяжести ЧМТ.

THE ELECTROENCEPHALOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF CRANIOCEREBRAL TRAUMA OF MILD AND MODERATE SEVERITY IN ACUTE AND INTERMEDIATE PERIODS

M.G. Semchyshyn, B.V.Zadorozhna

The purpose. To study quantitative electroencephalographic characteristics in the patients with the brain injury of mild and moderate severity in acute and intermediate periods.

Methods. Complex electroencephalographic examination (brain bioelectrical activity mapping - BEAM) of 283 patients with the brain injury of mild and moderate severity in acute and intermediate periods. 20 almost healthy volunteers constituted control group. EEG was carried out according to the international scheme of electrode registration "10 - 20". Standard minutes was from 7 test: close eyes, open eyes, to breathe 3 minutes, high - and low - voltage photo - and phono - stimulation.

Results. It has been established that at the brain injury of mild severity the EEG indexes not differ from the control group, but in the moderate severity brain injury changes in EEG are observed: α - rhythm reduces, that's indicates the disfunction of cortical - subcortical structures that in its turn correlaties with increased conduct of activity, physic excitement and aggression and is a manifestation of disorders of the cycle "sleep - cheerfulness". The pathologic waves (δ-, θ -) all in all make up more than 30% from common time of EEG registration and point out to reduced level of functional activity of the brain and disfunction of the trunk - diencephalon structures.

Conclusion. The mentioned facts can be the index of functional state of the brain and neurodynamic displacement in CNS. Interhemispheric asymmetry, zone differences and the reaction of cortex activity reflect severity of trauma, correlate with clinical manifestations and give possibility to define more precisely the stage of marked focal lesions and influence of pathological of process on diencephalons and trunk structures of the cerebrum.

Key words: α - , β - , δ - , θ - rhythms, mild and moderate severity craniocerebral trauma.

State institution. Clinical Hospital "State - territorial of Company" Lviv Railway1, Danylo Halytskyi National Medical University in Lviv2

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.139-142.

Надійшла до редакції 10.02.2015
Рецензент – проф. І.І.Кричун
© М.Г.Семчишин, Б.В.Задорожна, 2015

УДК 616.33/342-036.1-08:159.923]-053.6

С.В. Сокольник

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ОСОБЛИВОСТІ ТЕМПЕРАМЕНТУ ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЕЛІКОБАКТЕР-АСОЦІЙОВАНИЙ ГАСТРОДУОДЕНІТ

Ключові слова: *підлітки, хронічний гастродуоденіт, темперамент.*

Резюме. *У статті представлено результати вивчення темпераменту підлітків, хворих на хронічний гелікобактер-асоційований гастродуоденіт. Дослідження виявили в них незбалансованість психоемоційних реакцій.*

Вступ

Більшість дослідників відносять хронічний гастродуоденіт (ХГД) до захворювань в етіології і патогенезі яких важливу роль відіграють соціально-психологічні фактори, причому психосоматичний генез ХГД простежується у 76,3 % - 85,5 % хворих [1]. Можна відзначити, що психоемоційний стрес сприяє переходу від преморбідного, компенсованого стану гастродуоденальної системи до деструктивних змін у слизовій оболонці шлунка та дванадцятипалої кишки [2]. У цьому процесі важливу роль відіграють психологічні особливості дитини і конституційно-генетичні фактори, які визначають її індивідуальну стресочутливість [4]. Виконуючи роль пускового механізму, психоемоційний фактор створює умови для розвитку ХГД шляхом формування стійких функціональних і структурних змін у гастродуоденальній ділянці [1].

Мета дослідження

Вивчити особливості темпераменту підлітків, хворих на хронічний гелікобактер-асоційований гастродуоденіт.

Матеріал і методи

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженнях проведено обстеження 112 підлітків, хворих на ХГД, (основна група) та 74 практично здорових підлітки (група порівняння). Групи порівняння репрезентативні за віком та статтю. Верифікація клінічного діагнозу проводилася відповідно протоколу зі спеціальності "Дитяча гастроентерологія" (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 р.). Клінічне дослідження проводили за загальноприйнятою методикою обстеження пацієнта з оцінкою основних проявів захворювання: больового, диспепсичного та астеновегетативного синдромів. Шляхом анкетування дітей обох груп отримані характерологічні особливості розвитку дитини, її оточення, що дозволило сформувати уяву про дітей груп спостереження, визначити несприятливі сімейно-побутові та соціально-психологічні фактори. Сприйнятливість до дії психоемоційних факторів проводили на основі вивчення соціально-психологічних особливостей темпераменту за допомогою дитячої форми опитувальника структури темпераменту Русалова В.М. (2007 р.) [3]. Оцінка психофізіологічного стану центральної нервової системи проводили за допомогою опитувальника структури темпераменту за Я. Стреляу [6] в адаптації Данилової Н.Н. (2001 р.) [5]. Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакету комп'ютерних програм "Statistica 6.0".

Обговорення результатів дослідження

Проведені дослідження відзначили незбалансованість психоемоційних реакцій у підлітків основної групи (за опитувальником Русалова В.М.), на відміну від осіб групи порівняння (рис. 1). Встановлено переважання середнього рівня предметної ((6,2±0,06) бала, $p<0,05$) та низького рівня соціальної ергічності ((2,6±0,03) бала, $p<0,05$), пластичності ((2,8±0,06) бала, $p<0,05$) та соціальної пластичності ((2,3±0,03) бала, $p<0,05$), високого рівня емоційності ((10,3±0,07) бала, $p<0,05$), соціальної емоційності ((11,2±0,11) бала, $p<0,05$) та соціальної бажаності ((10,8±0,09) бала, $p<0,05$). Практично з однаковою частотою у хворих виявляли низький та високий показники за шкалою темпу та соціального темпу. У осіб групи порівняння діагностовано переважання середнього рівня показників за шкалами предметної та соціальної ергічності, високого рівня темпу, пластичності, соціальної пластичності та низького рівня емоційності та соціальної емоційності ($p<0,05$).

Оцінка психофізіологічного стану центральної нервової системи в підлітків (за опитувальником Я. Стреляу, рис. 2) показала переважання в основній групі, на відміну від групи порівняння, осіб із низьким рівнем процесів збудження ((60,7±16,5) % і (33,8±9,8) %, $\varphi=2,24$, $p<0,05$), гальмування

© *С.В.Сокольник, 2015*

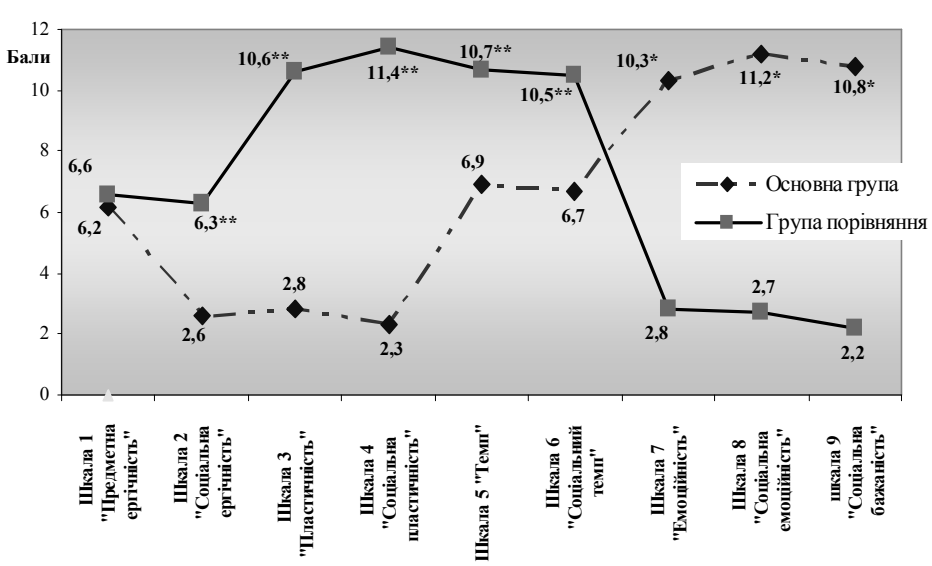

Рис. 1 Структура темпераменту в підлітків груп порівняння

Примітки: 1.* - різниця вірогідна щодо показників у підлітків групи порівняння (p<0,05)

2. **- різниця вірогідна щодо показників у підлітків основної групи (p<0,05)

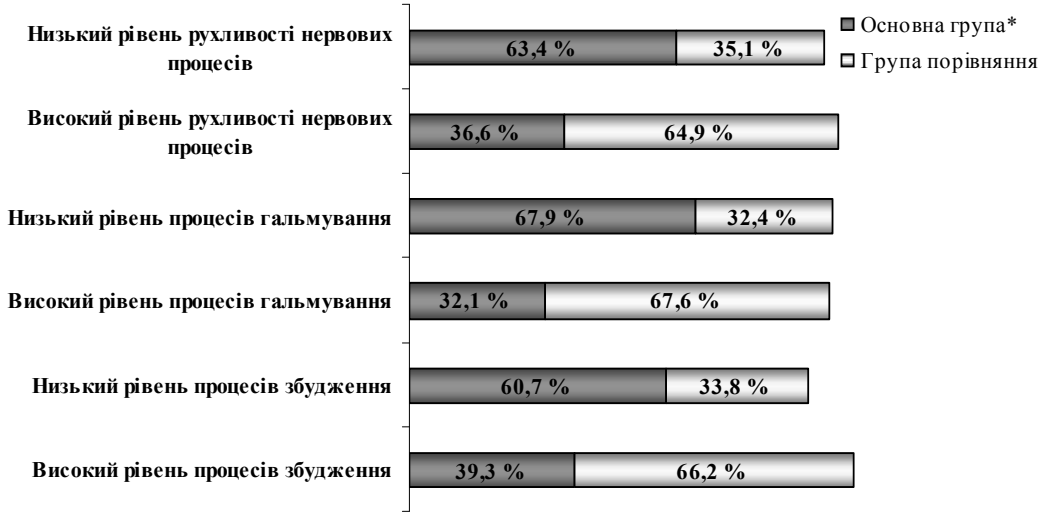

Рис. 2 Психофізіологічний стан центральної нервової системи в підлітків груп порівняння

Примітка. * - різниця вірогідна щодо показників у підлітків групи порівняння (p<0,05)

((67,9±18,9) % і (32,4±8,5) %, φ=2,19, p<0,05) та рухливості нервових процесів ((63,4±17,2) % і (35,1±10,3 %), φ=2,22, p<0,05).

Розрахунок показника урівноваженості за силою (А), для якого значення від 0,85 до 1,15 вказують за урівноваженість процесів гальмування та збудження, виявив переважання в осіб основної групи, на відміну від обстежених групи порівняння, неврівноваженості нервової системи зі зсувом у бік гальмування (55,3 % хворих (А=(1,58±1,9) ум. од.) та 20,3 % осіб (А=(1,22±1,3) ум. од.) відповідно, pφ<0,05). Майже в однакової кількості обстежених підлітків обох груп відзначено неврівноваженість нервової системи в бік збудження: у 25,9 % хворих (А=(0,54±0,08) ум. од.) та у 25,7 % здорових осіб (А=(0,68±0,06) ум. од.). У 54,0 % (А=(0,96±0,07) ум. од.) підлітків групи порівняння та лише у 15,2 % ((А=0,91±0,06) ум. од.) осіб основної групи діагностовано врівноваженість процесів збудження та гальмування (рис. 3).

На основі оцінки психоемоційної сфери та аналізу соціально-побутових факторів встановлено вірогідні кореляційні зв'язки в підлітків основної групи між наявністю частих психотравмуючих ситуацій у сім'ї та показниками за шкалою темпу (n=112, r=-0,69, p<0,05), соціального темпу (n=112, r=-0,71, p<0,05), пластичності (n=112, r=-0,71, p<0,05), соціальної ергічності (n=112, r=-0,58, p<0,05), емоційності (n=112, r=0,68, p<0,05), соціальної емоційності (n=112, r=0,62, p<0,05) та неврівноваженістю нервової системи в бік гальмування за Я. Стреляу (n=112, r=0,63, p<0,05); між несприятливим типом виховання та неврівноваженістю нервової системи в бік гальмування за Я. Стреляу (n=112, r=0,59, p<0,05). Причому, слід

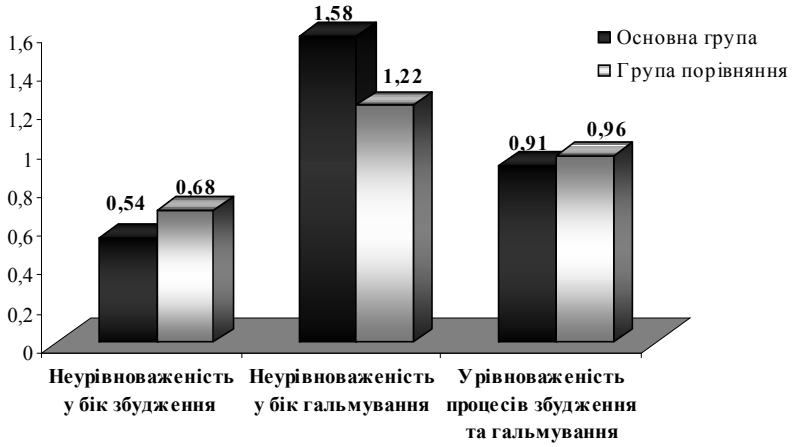

Рис. 3 Показник урівноваженості за силою процесів гальмування та збудження (ум. од.) в підлітків груп порівняння.

Примітка: <0,85 ум. од. - неврівноваженість у бік збудження; >1,15 ум. од. - неврівноваженість у бік гальмування; 0,85-1,15 ум. од. - врівноваженість

зауважити, що в групі порівняння не виявлено кореляційних зв'язків між несприятливим типом виховання та психологічними відхиленнями, що свідчить про стійкість психоемоційних процесів та урівноваженість процесів гальмування та збудження.

Висновок

У підлітків, хворих на хронічний гастродуоденіт спостерігається незбалансованість психоемоційних реакцій (переважання середнього рівня предметної та низького соціальної ергічності, низький рівень пластичності та соціальної пластичності; високий рівень емоційності, соціальної емоційності та соціальної бажаності; низький та високий показники за шкалою темпу та соціального темпу) та низький рівень психосоматичного статусу (неврівноваженості нервової системи в бік гальмування), що потребує комплексного лікування патології з корекцією виявлених змін.

Перспективи подальших досліджень

Необхідно оцінити ефективність комплексного лікування хронічного гелікобактер-асоційованого гастродуоденіту з включенням до схеми терапії адаптогенів з метою корекції психоемоційного стану пацієнта в кожному конкретному випадку.

Література. 1. Григорьева Л.А. Особенности психической и социально-психологической адаптации детей и подростков с хроническим гастродуоденитом / Л.А. Григорьева // Вестник новых мед. технологий. - 2012. - Т. VII, №3-4. - С. 90-91. 2. Дорофейчук Р.Г. Возрастные аспекты язвенной болезни у детей (Гастроэнтерологический практикум) / Р.Г. Дорофейчук. - М.: Владос, 2012. - 112с. 3. Елисеев О.П. Практикум по психологии личности / О.П. Елисеев. - СПб.: Питер, 2012. - 560 с. 4. Саидова М.В. Роль вегетативного дисбаланса в формировании функциональных заболеваний у детей / М.В. Саидова, И.Г. Муслинова, О.А. Габдулисламова // Здоровый ребенок. - Казань, 2012. - С. 356-358. 5. Настольная книга практического психолога / С.Т. Посохова, С.Л. Соловьева. - М.:АСТ: ХРАНИТЕЛЬ; СПб.: Сова, 2008. - 671с. (с. 181-197). 6. Стреляу Я. Роль темперамента в психическом развитии. Основные концепции темперамента / Я. Стреляу / / Методическое пособие: Прогресс. - 1983. - 33 с.

ОСОБЕННОСТИ ТЕМПЕРАМЕНТА ПОДРОСТКОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ХЕЛИКОБАКТЕР-АССОЦИИРОВАННЫМ ГАСТРОДУОДЕНТИТОМ

С.В. Сокольник

Резюме. В статье представлены результаты изучения темперамента подростков с хроническим хеликобактер-ассоциированным гастродуоденитом. Исследования показали у них дисбаланс психоэмоциональных реакций.

Ключевые слова: подростки, хронический гастродуоденит, темперамент.

SPECIFIC CHARACTERISTICS OF TEMPERAMENT IN ADOLESCENTS WITH CHRONIC HELICOBACTER-ASSOCIATED GASTRODUODENITIS

S.V. Sokolnyk

Abstract. The article presents the results of studing of temperament in teens with chronic Helicobacter-associated gastroduodenitis. Studies have shown an imbalance of psychoemotional reactions in them.

Key words: adolescents, chronic gastroduodenitis, temperament.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsy)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.143-145.

Надійшла до редакції 20.03.2015
Рецензент – проф. А.С. Борисюк
© С.В.Сокольник, 2015

УДК 616.33-002.44-036-06-053.2:612.017

С.О. Сокольник

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ДОСЛІДЖЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО ГОМЕОСТАЗУ В ДІТЕЙ ІЗ ШЛУНКОВО-КИШКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ

Ключові слова: *діти, шлунково-кишкова кровотеча, цитокіни, виразкова хвороба.*

Резюме. *У статті представлено результати дослідження цитокінового статусу в дітей, хворих на неускладнену та ускладнену шлунково-кишковою кровотечею виразкову хворобу. Встановлено, що порушення цитокінового гомеостазу виразніші в дітей із кровотечами виразкового ґенезу. Збереження високої концентрації прозапальних інтерлейкінів у дітей після лікування можна розцінювати як несприятливий прогностичний критерій рецидиву виникнення кровотечі.*

Вступ

Останнім часом досягнення в сфері імунології свідчать про важливу роль імунної активації та системного запалення в патогенезі захворювань та характеру їх перебігу [1]. Так, доведено, що при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки (ВХ) спостерігаються розлади місцевого та системного імунітету [3]. При цьому компоненти імунної системи виступають в якості маркерів ризику розвитку захворювання, прогресування і рецидивування перебігу та несприятливого прогнозу з розвитком ускладнень [4]. Така реакція на запальний процес в більшості зумовлена активацією та дисбалансом регуляторних та ефекторних імунокомпетентних клітин як в периферичній крові, так і в ділянках запалення, зокрема про- та протизапальних цитокінів [2]. Подальші дослідження показали, що активність цитокінів поширюється не лише на імунокомпетентні клітини, клітини запалення, а й на інші клітини тканин та органів [5].

Вивченню ролі та значення імунної системи при ВХ приділяється велика увага. З тих часів, як показано, що більшість процесів, які супроводжують формування виразкового дефекту, в значній мірі регулюються цитокінами, перш за все інтерлейкінами-1β, -4, -6, -8, -12, ФНП-α [6]. В той же час, у літературі є лише поодинокі дані стосовно вмісту інтерлейкінів у крові дітей із ускладненим перебігом ВХ, зокрема шлунково-кишковими кровотечами (ШКК).

Мета дослідження

Дослідити рівень про- та протизапальних інтерлейкінів у сироватці крові дітей із шлунково-кишковими кровотечами виразкового генезу.

Матеріал і методи

Після підписання інформованої згоди на участь у дослідженнях комплексне клінічно-параклінічне дослідження проведено в 64 дітей, хворих на ВХ, віком 7-18 років, які знаходились на стаціонарному лікуванні в КУ "ОДКЛ" та КМУ "МДКЛ" м. Чернівці (основна група) та 30 практично здорових дітей відповідного віку (група порівняння). Досліджувані групи були репрезентативні за віком, статтю та місцем проживання ($p>0,05$). Верифікація клінічного діагнозу та класифікація ВХ проводилися відповідно до протоколів лікування дітей за спеціальністю "Дитяча гастроентерологія" (наказ МОЗ України №59 від 29.01.2013 року). Ступінь тяжкості кровотечі та його стійкість оцінювали за класифікацією S.A. Forrest et al. (1974): активна кровотеча (FIA, FIB); кровотеча, що відбулася (FIIA, FIIB, FIIC, FIII), показниками загального аналізу крові та коагулограми. Діти основної групи розподілені на дві підгрупи: I (42 дитини) - особи з неускладненим перебігом ВХ, II (22 дитини) - пацієнти з ШКК різного ступеню тяжкості. Слід зазначити, що до II підгрупи ввійшли 9 дітей без явних ознак активної кровотечі, проте в них, при проведенні ендоскопічного дослідження, діагностовано ступені FIIB, FIIC.

Інтерлейкіновий гомеостаз (інтерлейкін-1β (ІЛ-1β), інтерлейкін-8 (ІЛ-8), інтерлейкін - 4 (ІЛ-4) та рецепторний антагоніст інтерлейкіна-1 (ІЛ-1РА)) визначали в сироватці крові дітей шляхом імуноферментного аналізу із застосуванням діагностичних тест-систем ЗАТ "Вектор-Бест" (м. Новосибірськ, Росія) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat-Fax-303 (США) до початку лікування, під час лікування (на 10-12 добу) та після повного загоєння виразки (на 18-20 добу). Статистична обробка отриманих даних проводилася за допомогою пакету комп'ютерних програм "Statistica 6.0"

Обговорення результатів дослідження

Порівняльний аналіз вмісту інтерлейкінів у си-

© *С.О.Сокольник, 2015*

роватці крові дітей основної групи (на початку лікування) та групи порівняння виявив вірогідно вищі показники як про-, так і протизапальних інтерелйкінів у хворих на ВХ (табл. 1.). Так, концентрація ІЛ-1β в дітей основної групи перевищувала у 7,3 раза (p<0,01), ІЛ-8 - у 7,2 раза (p<0,01), ІЛ-4 - у 7,8 раза (p<0,01), ІЛ-1РА - у 3,2 рази (p<0,05).

Кореляційний аналіз встановив вірогідні кореляційні зв'язки між концентрацією інтерлейкінів у периферичній крові дітей, хворих на ВХ та характером перебігу захворювання (ІЛ-1β - r=0,73, p< 0,01; ІЛ-8 - r=0,51, p<0,05; ІЛ-4 - r=0,48, p<0,05 та ІЛ-1РА - r=0,56, p<0,05), вираженістю запальних змін (ІЛ-1β - r=0,60, p<0,05; ІЛ-8 - r=0,73, p<0,01; ІЛ-4 - r=0,47, p<0,05; ІЛ-1РА - r=0,54, p<0,05) та активністю запалення (ІЛ-1β - r=0,72, p<0,01; ІЛ-8 - r=0,68, p<0,05; ІЛ-4 - r=0,54, p<0,05; ІЛ-1РА - r=0,63, p<0,05).

Отже, значне підвищення вмісту інтерлейкінів у сироватці крові хворих на ВХ дітей сприяє реалізації запального, ульцерозного процесів у слизовій оболонці з поступовим компенсаторним включенням цитопротективних і репаративних механізмів.

Аналіз показників концентрації інтерлейкінів у крові дітей основної групи залежно від наявності ШКК теж виявив відмінності (табл.2). Вміст ІЛ-1β у хворих із ШКК був у 1,8 раза (p<0,05), а IL-8 - у 1,7 раза вищий, ніж в дітей I підгрупи (p<0,05). Однак, рівень протизапальних інтерлейкінів у останніх був дещо нижчий за такий у хворих із ШКК (IL-4 - у 2,1 раза (p<0,05), IL-1Ra - у 1,4 раза (p>0,05).

Виражені порушення цитокінового гомеостазу в сироватці крові дітей із ШКК підтверджують патогенетичну роль прозапальних інтерлейкінів у механізмі прогресування імунних порушень, підтримці запального процесу в вогнищі ураження та збільшенню цитотоксичної активності клітин.

Вміст інтерлейкінів у дітей із ШКК різнився залежно від ступеня крововтрати. Істотні зміни гомеостазу виявляли в дітей із II і III ступенем

Таблиця 1

Вміст інтерлейкінів у дітей, хворих на виразкову хворобу (M ± m)

Інтерлейкіни, пг/мл	Основна група (n=64)	Група порівняння (n=30)
ІЛ-1β	74,9 ± 4,2	10,3 ± 2,6
ІЛ-8	82,6 ± 5,3	11,4 ± 2,4
ІЛ-4	28,2 ± 2,6	3,6 ± 2,3
ІЛ-1РА	1221 ± 48,2	382 ± 13,2

Примітка. - різниця вірогідна щодо показників у дітей групи порівняння (p<0,05)

Таблиця 2

Вміст інтерлейкінів у дітей із шлунково-кишковими кровотечами (M ± m)

Інтерлейкіни, пг/мл	I підгрупа (n=42)	II підгрупа (n=22)
ІЛ-1β	53,4 ± 3,3	96,4 ± 5,1*
ІЛ-8	61,9 ± 4,4	103,3 ± 6,2*
ІЛ-4	38,1 ± 3,2	18,3 ± 2,0*
ІЛ-1РА	1430 ± 53,6	1012 ± 42,8

Примітка. *- різниця вірогідна щодо показників у дітей I підгрупи (p<0,05)

тяжкості кровотечі, а також за наявності активної кровотечі. Так, встановлено вірогідні кореляційні зв'язки між концентрацією інтерлейкінів у дітей із ШКК та ступенем крововтрати (ІЛ-1β - r=0,65, p<0,05 ІЛ-8 - r=0,62 p<0,05; ІЛ-4 - r=-0,51, p<0,05; ІЛ-1РА - r=-0,52, p<0,05) і наявністю активної кровотечі (ІЛ-1β - r=0,57, p<0,05 ІЛ-8 - r=0,59 p<0,05; ІЛ-4 - r=-0,46, p<0,05; ІЛ-1РА - r=-0,43, p<0,05).

Крім того, у переважної більшості дітей основної групи в динаміці розвитку захворювання спостерігали зниження вмісту прозапальних та зростання концентрації протизапальних інтерлейкінів (t=2,43, p<0,05). Однак, у 11 (26,2 %) осіб I підгрупи та в 4 (18,2 %) дітей II підгрупи ми спостерігали збереження високого рівня прозапальних інтерлейкінів у фазі рубцювання виразки (або загоєння післяопераційної рани), що можна розцінювати як несприятливий прогностичний критерій рецидиву захворювання та виникнення кровотечі.

Таким чином, проведені нами дослідження кількісного вмісту інтерлейкінів у сироватці крові підтвердили відомі дані літератури щодо саморегулюючої здатності інтерлейкінової сітки, порушення в якій сприяють надлишковому або недостатньому синтезу певних цитокінів, що призводить до розвитку різних наслідків захво-

рювання [1].

Висновок

У дітей, хворих на виразкову хворобу, спостерігаються порушення цитокінового гомеостазу. За наявності шлунково-кишкової кровотечі ці зміни виразніші, що залежить від ступеня крововтрати та активності кровотечі.

Перспективи подальших досліджень

Необхідно провести порівняльний аналіз вмісту інтерлейкінів у сироватці крові дітей із шлунково-кишковими кровотечами залежно від етіологічного фактору.

Література. 1. Железнякова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекции / Г.Ф. Железнякова // Цитокины и воспаление. - 2009. - Т. 8, №1. - С. 10-17. 2. Соколова В.Н. Интерлейкины при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / В.Н. Соколова // Современные подходы к лечению язвенной болезни: науч.-практ. конф., 2012: матер. - М., 2012. - С. 66. 3. Уровень про- и противовоспалительных цитокинов, фенотип окислительного метаболизма у больных язвенной болезнью, ассоциированной с различными штаммами Helicobacter pylori / А.А. Степанченко, Н.Г. Филиппенко, Н.Н. Прибылова, С.В. Поветкин// Курский научно-практический вест ник "Человек и его здоровье". - 2010. -№3. - С. 135-139. 4. Царегородцева Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. - М.: Анахарсис, 2003. - 96 с. 5. Штыгашева О.В. Роль иммунорегуляторных цитокинов в патогенезе хронического гастрита и язвенной болезни, поиск предикторов заболеваний /О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, В.М. Иптышев // Сибир. мед. ж. - 2011. - №1. - С. 88-90. 6. Cytokine expression in pediatric Helicobacter pylori infection /A.I. Lopes, M. Quiding-Jarbrink, A. Palha [et al.] // Clin. Diagn. Lab. Immunol. - 2005. - Vol.12. - P.994-1002.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИТОКИНОВОГО ГОМЕОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМИ КРОВОТЕЧЕНИЯМИ

С.О. Сокольник

Резюме. В статье представлены результаты исследования цитокинового статуса у детей с неосложненным и осложненным желудочно-кишечным кровотечением язвенной болезнью. Установлено, что нарушение цитокинового гомеостаза более выражены у детей с кровотечениями язвенного генеза. Сохранение высокой концентрации провоспалительных интерлейкинов у детей после лечения следует расценивать в качестве неблагоприятного прогностического критерия рецидива возникновения кровотечения.

Ключевые слова: дети, желудочно-кишечное кровотечение, цитокины, язвенная болезнь.

RESEARCH OF CYTOKINE HOMEOSTASIS IN CHILDREN WITH GASTROINTESTINAL BLEEDING

S.A. Sokolnyk

Abstract. The article presents the investigation of cytokines in children with uncomplicated and complicated by gastrointestinal bleeding peptic ulcer has been established that violation of cytokine homeostasis is more pronounoced clearly in children with bleedings of ulcer ous genesis. Maintaining a high concentration of proinflammatory interleukins in children after treatment should be considered as an adverse prognostic criterion of recurrence of bleeding.

Key words: children, gastrointestinal bleeding, cytokines, peptic ulcer disease.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.146-148.

Надійшла до редакції 20.03.2015
Рецензент – проф. О.К. Колоскова
© С.О. Сокольник, 2015

UDC 616.521-071:612.017

N.A. Stepan,

O.I. Denysenko

Bukovyna State Medical University, Chernivtsi

INDICES OF SYSTEMIC IMMUNITY IN PATIENTS WITH ECZEMA OF DERMATOSIS DIFFERENT CLINICAL COURSE

***Key words**: eczema, clinical course, systemic immunity.*

***Abstract.** Patients with eczema experienced significant changes in systemic immunity indexes that indicate the presence of immunomediated mechanisms of the development involving T link immunity, with multi-directional changes of subpopulations of T lymphocytes in patients with different clinical forms of dermatitis. It was established that more significant changes in rates of systemic immunity were observed in patients suffering from eczema with advanced skin lesions and prolonged (over 3 years) course of dermatosis which justifies the advisability of administering adequate, immunocorrective therapy for such patients.*

Introduction

Eczema is one of the most common allergic skin diseases, which is registered in 20-40% of dermatological patients [2,10]. The increase of a number of common and complicated forms, chronic course of dermatosis with frequent relapses and development of resistance to basic therapy in patients, which reduces their quality of life and social activity, suggests important medical and social significance of this dermatosis [3,12].

According to current data, the pathogenesis of eczema is complex and multifactorial. Eczema appears under the influence of both exogenous factors and disorders of immune response, neurohumoral and endocrine regulation, genetic determinism, related diseases of the digestive system, leading to metabolic disorders, autosensitisation etc. [1, 3,11].

It has been established that the changes in systemic immunity plays an important role in the development of dermatoses and their becoming chronic [4,5], but the role of immune mechanisms in the pathogenesis of eczema is not fully elucidated, since data on cellular and humoral immune system is often ambiguous, contradictory, indicating their diverse disorders in chronic dermatoses [6,9]. In this connection determining systemic immunity condition in patients with eczema suffering from different dermatosis clinical course is urgent.

Objective

To determine and analyse the condition of systemic immunity indices depending on dermatosis clinical course in patients with eczema.

Material and methods

An examination of 92 patients with eczema, including 49 men and 43 women, aged from 18 to 59 years old has been carried out.

© *N.A. Stepan, O.I. Denysenko, 2015*

The criteria for inclusion in the study were the following: clinical manifestations of eczema; patient's age - 18 years or more; absence of chronic physical illnesses or their exacerbation at the time of the patient's examination.

According to clinical criteria [3], the majority (63 people - 68.5%) of patients were diagnosed with microbial eczema, including varicose, and paratraumatic and mycotic ones, the remaining 29 (31.5%) patients had real (true) eczema. In 57 (62.0%) patients with eczema the pathological process in the skin was widespread, in 35 (38.0%) it was limited. 29 (31.5%) patients with eczema were diagnosed for the first time, and had acute or subacute clinical course, in 25 (27.2%) it lasted from 1 to 3 years and in 38 (41.3%) - over 3 years. The control group involved 35 healthy individuals (donors) of the same age.

In order to assess the condition of cellular and humoral immune system in patients with eczema we determined: relative and absolute number of general and T- lymphocytes, the relative number of T-helper (Th) and T-suppressor lymphocytes (Ts) immunoregulatory index (Tx/T), relative and the absolute number of B-lymphocytes, serum immunoglobulin of (Ig) classes M, G, A and circulating immune complexes (CIC) by known methods [8].

Statistical analysis of the results of research was carried out by the methods of statistical analysis [7] using the computer program Statistica 6.0 the difference of averages at $p < 0.05$ was taken as the probable.

Discussion

In determining the parameters of systemic immunity in 92 patients with eczema, the results of which are presented in the table, the signs of infectious syndrome, mainly reducing T-cell population of lym-

phocytes were established. Thus, the examined patients with eczema had probable, compared to indices of the control group, reduction of the absolute number of common pool of lymphocytes (by 18.2%, p <0.001), and the relative and absolute number of common T lymphocytes (by 14.1% and 21.1%, p <0.001 respectively). However, patients with eczema experienced some changes in the cell structure of subpopulations of T- lymphocytes: the likely reduction in the relative number of T-suppressor lymphocytes (by 25.4%; p<0.001) with less significant decrease in the number of T-helper lymphocytes (by 8.4%, p=0.003) with significant changes of IRI index (increased by 1.3 times, p=0.007).

The examined patients with eczema also had probable reduction in the absolute number of lymphocytes (23.8%; p<0.001) with a tendency of decreasing their relative amount (by 6.7%; p=0.071). The analysis of the humoral immune system in patients with eczema revealed (Table) probable increase in serum immunoglobulin G (by 15.7%, p<0.001), immunoglobulin A (by 12.5%, p<0.001) without significant changes in the level of immunoglobulin M. The patients also have significant increase of CIC in the content of serum (by 10.4%, p<0,001).

An analysis of systemic immunity indices in patients with different clinical forms of eczema has showen that patients suffering from true eczema, have probable, compared to the control group, decrease in relative and absolute number of T-lymphocytes (13.6% and 23.3%, p<0.001 respectively), reduction of T-suppressor lymphocytes (by 30.1%, p<0.001) without significant alteration of T-helper lymphocytes and significant increase of CIC in blood serum (by 12.4%, p<0.001) of Ig G (by 15.7%, p<0.001) against a background of a less significant increase in Ig A (by 11.3%, p=0,01).

Patients with microbial eczema proved to have probable, compared to the control group, decrease in relative and absolute number of total T-lymphocytes (by14.3% and 20.0%, p<0.001 respectively) and its two subpopulations - T-suppressor (by 20.8%, p<0.001) and T-helper lymphocytes (by 11.4%, p<0.001). In addition, these patients had a significant increase in CIC of serum (by 9.5%, p<0.001), increase of Ig G (by 15.7%, p<0.001) and Ig A (by 13.1% , p=0.001).

A comparative analysis of systemic immunity in patients with different clinical forms of eczema detected some multidirectional changes in their cellular composition of subpopulations of T-lymphocytes, more significant reduction in the number of T-suppressor lymphocytes in patients with true eczema compared to its microbial form (by 11.7%, p=0.012; 11.7±0.522% and 13.4±0.381% respectively), while patients with microbial eczema had significantly less T-helper lymphocytes compared with those with true eczema (by 8.7%, p=0.04; 24.4±0.480% and 26.3±0.844% respectively).

The analysis of systemic immunity indices in patients with eczema, depending on the area of skin

Table

Systemic immunity indices in patients with eczema

Indices, measurement units	Control group (n=35)	Patients with eczema (n=92)	P
Leucocytes, g/l	6,33±0,208	5,70±0,099	p=0,008
Lymphocytes, %	38,1±1,501	35,0±0,704	p=0,063
Lymphocytes, g/l	2,42±0,145	1,98±0,046	p=0,004
T-lymphocytes, %	44,1±0,828	37,9±0,410	p=0,0009
T-lymphocites, g/l	0,953±0,064	0,752±0,022	p=0,003
T-helpers, %	27,3±0,488	25,0±0,431	p=0,007
T-suppressors, %	17,3±0,732	12,9±0,317	p=0,002
Immunoregulatory index	1,68±0,083	2,11±0,086	p=0,007
B-lymphocytes, %	23,8±0,841	22,2±0,262	p=0,071
B-lymphocytes, g/l	0,580±0,039	0,442±0,010	p=0,008
Ig A, g/l	1,60±0,041	1,80±0,023	p=0,004
Ig M, g/l	1,12±0,062	1,22±0,029	p=0,15
Ig G, g/l	10,2±0,269	11,8±0,184	p=0,002
Circulating immune complex, st.un.	115,4±2,402	127,4±1,962	p=0,005

lesions found, in patients with advanced skin lesions, probable reduction in the number of T-suppressor lymphocytes compared with that of patients with limited process on the skin (by 12.9%, p=0.005; 12.2±0.380% and 14.0±0.509% respectively).

Determination of systemic immunity indices in patients with eczema, based on the duration of dermatosis found, in patients with a duration of dermatosis over 3 years compared with short one (1 year), significantly lower rates of relative (by 10.6%, p=0.02; 33.0±1.01% and 36.9±1.33% respectively) and absolute number (by 19.5%, p<0.001; 1.78±0.053 g/l and 2.21±0.099 g/l respectively) of common pool of lymphocytes, the relative number of T-lymphocytes (by 8.2%, p<0.001; 35.9±0.624% and 39.1±0.669% respectively), T-suppressor subpopulation (by 20.3%, p<0.001; 11.4±0.476% and 14.3±0.499% respectively), the absolute number of B-lymphocytes (by 11.6%, p=0.024; 0.418±0.015 g/l and 0.473±0.019 g/l respectively) against a background of CIC increase (by 9.5%, p=0.012; 132.9±3.04% and 121.4±3.21% respectively).

Thus probable changes in systemic immunity indices with signs of insufficiency of cellular immunity, mainly after T-cell link. In addition, some multidirectional changes of subpopulations of T lymphocytes were found: in patients with true eczema there was a reduced number of T-suppressor lymphocytes which plays an important role in the development and course of allergic diseases, including skin, and in patients with microbial forms of dermatosis a significant reduction of T-helper lymphocytes, which are key regulators of the immune response, including a provision of anti-infectious defense, which, in particular, can explain the development and chronic course of microbial forms of eczematous process in the skin.

A probable decline in cellular link indices of systemic immunity in patients with prolonged (over three years) clinical course of dermatosis against a background of CIC that are able to detect damaging effect on the vascular endothelium, cell membranes, thereby strengthening exudative manifestations and chronic inflammatory processes in the areas of skin inflammation is a confirmation of sufficient role of immune mechanisms in the pathogenesis of eczema.

The obtained study results suggest immunodependent nature of the development of skin eczematous process and the necessity to administer a rational immunocorrective therapy for such patients.

Conclusions

1. Patients with eczema experienced significant changes in systemic immunity indexes which indicate the presence of secondary insufficiency, mainly T-cell link, with multi-directional changes in subpopulations of T- lymphocytes in patients with different clinical forms of dermatitis.

2. Some more significant changes in systemic immunity indices were established in patients with advanced eczema skin and prolonged (over 3 years) course of dermatosis that justifies advisability of adequate immunocorrective therapy for these patients.

Prospects for further research

We are going to develop and evaluate the clinical effect of the combined treatment of patients with eczema by administering immunocorrective therapy for such patients.

References. 1. Айзятулов Ю.Ф. Современные особенности патогенеза и комплексной терапии аллергодерматозов / Ю.Ф. Айзятулов // Ж. дерматовенерол. та косметол. ім. М.О. Торсуєва. - 2013. - № 1-2 (30). - С. 9-11. 2.Беляев Г. М. Современные аспекты патогенеза аллергодерматозов, лечение больных этой патологией (по данным литературы и опыту автора) / Г. М. Беляев // Дерматол. та венерол. - 2012. - № 2 (56). - С. 7-25. 3.Денисенко О.І. Алергодерматози в йододефіцитному регіоні / О.І. Денисенко. - Чернівці : БДМУ, 2010. - 156 с. 4. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. - Киев: ООО Полиграф плюс, 2010. - 552 с. 5.Клеточные механизмы генерации иммунологической памяти / В. И. Селедцов, Л. С. Литвинова, А. Г. Гончаров [и др.] // Цитокины и воспаление. - 2010. - Т. 9, № 4. - С. 36-44. 6.Кожа как орган иммунной системы / Т. Э. Боровик, С. Г. Макарова, С. Н. Дарчия [и др.] // Педиатрия. - 2010. - Т. 89, № 2. - С. 132-137. 7.Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К. : Морион, 2002. - 160 с. 8.Посібник з лабораторної імунології / Л.Є. Лаповець, Б.Д. Луцик, Г.Б. Лебедь, В.М. Акімова. - Львів, 2008. - 268 с. 9.Стан гуморального імунітету у хворих на алергодерматози залежно від тяжкості перебігу / Е. М. Солошенко, В. В. Савенкова, З. М. Шевченко [та ін.] // Дерматол. та венерол. - 2013. - № 2(60). - С. 38-44. 10. Charles J. Eczema / J. Charles, Y. Pan, G. Miller // Aust. Fam. Physicial. - 2011. Vol. 40, № 7. - С. 467. 11.Diagnosing chronic hand eczema by an algorithm: a tool for classification in clinical practice / T.L. Diepgen, T. Ruzicka, J.C. Prinz [et al.] // Clin. Experim. Dermatol. - 2011. - Vol. 36, № 6. - P. 595-601. 12. Everyday clinical experience of alitretion in the treatment of severe chronic hand eczema: seven case studies / J. English, R. Graham-Brown, A. de Sica Chapman [et al.] // Clin. and Experim. Dermatol. - 2011. - Vol. 36, № 1. - P. 1-2.

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ЕКЗЕМУ З РІЗНИМ КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ

Н.А. Степан, О.І. Денисенко

Резюме. У хворих на екзему встановлено вірогідні зміни показників системного імунітету, які свідчать про наявність імуноопосередкованих механізмів розвитку екземи переважно із залученням Т-ланки імунітету, з різноспрямованими змінами субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих на різні клінічні форми дерматозу. Встановлено, що більш істотні зміни показників системного імунітету реєструються у хворих на екзему з поширеним ураженням шкіри та тривалим (більше 3 років) перебігом дерматозу, що обгрунтовує доцільність призначення таким пацієнтам адекватної імунокоригуючої терапії.

Ключові слова: екзема, клінічний перебіг, системний імунітет.

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ЭКЗЕМОЙ С РАЗНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ

Н.А. Степан, О.И. Денисенко

Резюме. У больных экземой установлены достоверные изменения показателей системного иммунитета, которые свидетельствуют о наличии иммуноопосредованных механизмов развития екземи преимущественно с вовлечением Т-звена иммунитета, с разнонаправленными изменениями субпопуляций Т-лимфоцитов у больных разными клиническими формами дерматоза. Установлено, что более существенные изменения показателей системного иммунитета регистрируются у больных экземой с распространенным поражением кожи и длительным (больше 3 лет) течением дерматоза, что обосновывает целесообразность назначения таким пациентам адекватной иммунокоррегирующей терапии.

Ключевые слова: экзема, клиническое течение, системный иммунитет.

Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.149-152

Надійшла до редакції 20.03.2015
Рецензент – доц. Н.М. Каспрук
© N.A. Stepan, O.I. Denysenko, 2015

УДК 616.89-008:616-005.1-08-056.83

А.А. Суханов

Одесский национальный медицинский университет
Одесский областной клинический медицинский центр

ДИАГНОСТИКА И КОМПЛЕКСНАЯ КОРРЕКЦИЯ СОСТОЯНИЯ ТРОМБООПАСНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ОПИОИДНОЙ ЗАВИСИМОСТЬЮ

***Ключевые слова**: опиоидная зависимость, гиперкоагуляция, тромбоз глубоких вен.*

***Резюме.** У 60 больных с опиоидной зависимостью изучалиг емокоагуляционные нарушения в системе гемостаза. Исследование проводилось с помощью аппаратного анализатора реологических свойств крови АРП-01М "Меднорд". Выявлены гиперкоагуляционные нарушения во всех звеньях системы гемостаза у больных с опиоидной зависимостью.*

Вступление

Актуальность проблемы тромбозов и кровотечений, связанных с нарушениями в системе гемостаза у наркозависимых пациентов, не вызывает сомнений [2,7,9].

Ведущими причинами формирования прогрессирующего ДВС - синдрома у больных с синдромом зависимости от опиоидов являются эндотоксемия с развитием воспаления, повреждение эндотелия и форменных элементов крови, приводящие к нарушению реологии крови и генерализованным расстройствам микроциркуляции[2,3].

В 95 % случаев ТЭЛА является следствием тромбоза глубоких вен (ТГВ), в связи с этим в современной литературе термин "тромбоэмболия легочной артерии" чаще всего заменяют понятием "венозная тромбоэмболия"[1,3,4].

Учитывая характер предстоящего лечения, а также наличие у многих наркозависимых факторов риска: курение, флебиты, сопутствующие заболевания, инфекционные заболевания, тромбоэмболические осложнений. Возникает необходимость исследования резервных возможностей системы гемостаз у опийных наркоманов [2, 7, 8, 9].

Цель исследования

Определить гемокоагуляционные нарушений в системе гемостаза у больных с опиоидной зависимостью с целью разработки способа профилактики и комплексной коррекции гемостаза у данной группы больных.

Материалы и методы

В исследование были включены 50 здоровых добровольцев в возрасте 22 - 40 лет, контрольная группа и 60 больных с опиоидной зависимостью в возрасте 20 - 38 лет, с общим стажем употребления от 1 до 10 лет, с непродолжительной ремиссией. Пациенты были распределены на 2 группы: в 1 группе (30 больных) была использована комбинированная интенсивная терапия: быстрая опиоидная детоксикация, мембранный плазмаферез, бемипарин 2500 МЕ; во 2 группе (30 больных) комбинированная интенсивная терапия: быстрая опиоидная детоксикация, бемипарин 2500 МЕ.

Функциональное состояние компонентов системы гемостаза и фибринолиза оценивали инструментальным методом с использованием анализатора реологических свойств крови АРП-01М с автоматическим расчетом интенсивности контактной фазы коагуляции (ИКК), интенсивности коагуляционного драйва (ИКД), максимальной плотности сгустка (МА), интенсивности ретракции и лизиса сгустка (ИРЛС). Для контроля использовали показатели стандартной коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), количество фибриногена, растворимый фибрин мономерный комплекс (РФМК), определение фибринолитической активности (ФА) [1, 5].

Обсуждение результатов исследования

У больных исходно был выявлен сдвиг в сторону гиперкоагуляции и угнетение фибринолиза, о чем свидетельствовало увеличение (ИКК) интенсивности контактной фазы коагуляции на 70,5% ($p < 0,01$) (МА) - на 47% ($p < 0,01$) и (ИКД) интенсивность коагуляционного драйва на 90,9% ($p < 0,01$) снижение ИРЛС на 44,7% ($p < 0,01$) по сравнению с нормальными показателями.

Для оценки резервных возможностей сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза у больных с опиоидной зависимостью мы использовали функциональную пробу с двукратной локальной гипоксией верхней конечности. Выявили у больных два типа реакции, которые по своим признакам соответствовали декомпенсированному 47 пациентов (78,3%)и истощенному типу 13 пациентов (21,7%).

© А.А. Суханов, 2015

Декомпенсированный тип характеризовался статистически достоверным повышением агрегационной активности тромбоцитов и угнетением дезагрегационной активности сосудистой стенки, увеличение (ИКК) на 22,2%, нарастающим гиперкоагуляционным сдвигом по данным (ИКД) на 16,8%, отсутствием компенсаторного усиления фибринолитической активности на основании показателя (ИРЛС) на 24,7%. Истощенный тип характеризовался высокой агрегационной активностью, отсутствием реакции к дезагрегации показатель (ИКК) на 33,3%; (ИКД) на 22,5%; выраженным угнетением фибринолитической активности, соответствовал показатель (ИРЛС), снижением на 33,7%.

По сравнению с исходными показателями до проведения детоксикации, на 3- е сутки во всех анализируемых группах выявлено достоверное снижение ИКД, ИКК, МА, и увеличение ИРЛС. В 1-й группе больных на третьи сутки регистрировали нормокоагуляцию, интенсивности контактной фазы коагуляции (ИКК) на 36,8% ($p < 0,01$) в сравнении с исходными показателями, ИКД на 44% ($p < 0,01$), усилением ИРЛС на 71,6% ($p < 0,01$), что связано с эффективностью комбинированной терапии с применением плазмафереза и бемипарина. На 5 сутки во 2 группе мы анализировали достоверное снижение (ИКК) на 41,4% ($p < 0,01$) в сравнении с исходными показателями, (ИКД) на 46,9% ($p < 0,01$), (МА) на 42,3% и усилением (ИРЛС) интенсивности ретракции и лизиса сгустка на 80,1% ($p < 0,01$).

Выводы

1.Использование НПВГ позволяет оперативно и достоверно выявить гемокоагуляционные расстройства у пациентов с опиоидной зависимостью на этапах интенсивной терапии.

2.При комбинированной терапии на 3-е сутки в первой группе регистрировалась нормокоагуляция во всех звеньях системы гемостаза.

3.Применение комплексной схемы коррекции нарушений гемокоагуляции у больных с опиоидной зависимостью в комбинации с плазмаферезом, позволяет сократить количество тромбогеморрагических осложнений на 57,7% ($p < 0,01$), длительность искусственной вентиляции легких на 27,6% ($p < 0,05$).

Перспективы дальнейших исследований

Будут продолжены поиски в избранном направлении.

Литература.1.Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы.//Москва, Медицина. - Изд.второе перераб. и дополненное. - 2008. - 528с. 2. Вальтер О.Ю. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов. // Антибиотики и химиотерапия 2010,- №6. - С. 39-43. 3. Крутько В.С., Потейко П.И., Ходош Э.М. Наружные симптомы у больных с тромбоэмболией легочной артерии. //Мед. неотложных состояний 2013, - №2 (49) - с. 209-214. 4. Стуров Н.В., Кузнецов В.И., Кобыляну Г.Н. Клиническая фармакология и основные области применения бемипарина. Трудный пациент. 2013; 11: 1: 31-35. 5. Тарабрин О.О. Новий метод дослідження функціонального стану системи регуляції агрегатного стану крові. Інтегративна антропологія №2 (18) 2011, стр. 84 - 85. 6. Тарабрін О.О., Суханов О.О. Патент на корисну модель № 62536 Спосіб лікування хворих з опіоїдною залежністю. Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 25.08.2011. 7. Licursi M, Leuzzi S, Fiumara F et al. Necrotizing soft tissue infections in intravenous drug users. // G Chir. -2009.- Vol. 30(6-7). -P. 257-268. 8. Pieper B, Kirsner RS, Templin TN, Birk TJ. Chronic venous disease and injection drug use. // Arch Intern Med. -2007. -Vol. 167(16).-P. 1807-1808. 9. Pieper B, Kirsner R.S, Templin T.N, Birk T.J. Injection drug use: an understudied cause of venous disease. // Arch Dermatol. -2007. -Vol. 143(10).- P. 1305-1309.

ДІАГНОСТИКА І КОМПЛЕКСНА КОРЕКЦІЯ СТАНУ ТРОМБОНЕБЕЗПЕКИ У ХВОРИХ ІЗ ОПІОЇДНОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ

О.О.Суханов

Резюме. У 60 хворих з опіоїдною залежністю вивчали гемокоагуляційні порушення в системі гемостазу. Дослідження проводилося за допомогою аппаратного аналізатора реологічних властивостей крові АРП-01М "Меднорд". Виявлено гіперкоагуляційні порушення у всіх ланках системи гемостазу вхворих із опіоїдною залежністю.

Ключові слова: опіоїдна залежність, гіперкоагуляція, тромбоз глибоких вен.

DIAGNOSTICS AND COMPLEX CORRECTION OF THROMBUS HAZARD CONDITION IN PATIENTS WITH OPIOID DEPENDENCE

A.A.Sukhanov

Abstract. Hemocoagulation hemostatic disorders were studied in 60 patients with opioid dependence. The study was conducted using a hardware analyzer blood rheology ARP-01M "Mednord." Hypercoagulation revealed violations in all parts of the hemostatic system in patients with opioid dependence.

Key words: opioid dependence, hypercoagulation, deep vein thrombosis.

Odessa National Medical University

Odessa Regional Clinical Medical Centre

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.153-154.

Надійшла до редакції 20.02.2015
Рецензент – проф. Д.Б. Домбровський
© А.А. Суханов, 2015

УДК 616.12-008.3-073.96-071-072.7

В.К. Тащук,

О.С. Полянська,

П.Р. Іванчук,

О.В.Костенко,

К.М. Злонікова

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

СТВОРЕННЯ ПРОГРАМНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДЛЯ КІЛЬКІСНОЇ ОЦІНКИ ЗМІН СЕГМЕНТА ST ПРИ ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЇ

Ключові слова: *електрокардіограма, сегмент ST, кількісна оцінка ЕКГ.*

Резюме*. З метою клінічного обґрунтування створеного власного програмного забезпечення кількісної оцінки ЕКГ з дослідженням змін кінцевої частки фази реполяризації обстежено 68 пацієнтів в розподілі діагнозів стабільної стенокардії (СтСт, n=36) і хворих на гострий Q-інфаркт міокарда (ГІМ, n=32). Залежно діагнозів СтСт і ІМ об'єктивізована тенденція до переважання висоти нахилу сегмента ST через 1 с реєстрації для комплексу передчасного шлуночкового скорочення в пацієнтів з ІМ проти СтСт (1,75+0,11 проти 1,45+0,18 mV, p= 0,17), в той же час у пацієнтів з ІМ проти СтСт суттєво переважав кут Y° спрямування сегмента ST (35,60+2,55 проти 26,36+2,40°, p=0,011). Залежно локалізації ІМ доведене переважання нахилу сегмента ST (ST slope) і висоти продовження спрямування нахилу через 1 с реєстрації (mV) для заднього ІМ з аналогічною залежністю для кута b ° спрямування сегмента ST залежно локалізації ІМ, зміни достовірні для відведень задньої стінки лівого шлуночка, як для висоти продовження спрямування ST (4,17+1,32 і 8,00+0,58 mV, p=0,013), так і кута b ° (5,55+2,11 і 13,50+1,13°, p=0,01). Отже впровадження власної програми кількісної оцінки ЕКГ дозволяє оптимізувати і розширити діагностику ішемічних змін фази реполяризації та спрямування сегмента ST на ЕКГ.*

Вступ

Із чисельних методів функціонального дослідження стану серцево-судинної системи електрокардіографія (ЕКГ) не тільки не втратила свого значення, але й знаходить все ширше впровадження [1]. Натомість, незважаючи на тривалий досвід аналізу ЕКГ, методика вимірювання її параметрів визнана недостатньо уніфікованою і електрофізіологічно обґрунтованою, як наприкінці XX ст [3], так і продовжує залишатися з сьогоденними протиріччями при визначенні точки відрахунку амплітуд зубців, зміщення сегмента ST тощо. Суттєво підвищується доказова база за використання ЕКГ з оцінкою "ішемічних моделей" змін сегмента ST, в тому числі для гострої тромбоемболії легень з високим зв'язком між ними і смертю (ВШ 6,35; p=0,007) та частотою ускладнень (ВШ 4,19; p=0,002) [11], а прогноз інфаркту міокарда (ІМ) з мінімальними змінами ЕКГ, що не відповідають критеріям для підйому сегмента ST, може не відрізнятися від пацієнтів зі значними змінами сегмента ST (7,1 проти 9,3%, log-rank тест p=0,315), в тому числі у жінок із хорошим коронарним колатеральним кровообігом, що і формує мінімальні зміни ЕКГ [10]. А отже пошук нових підходів до оцінки змін сегмента ST продовжує залишатися надзвичайно актуальним [4]

Мета дослідження

Розробити медичне програмне забезпечення для кількісної оцінки електрокардіограми з дослідженням змін сегмента ST і покращенням інформативності діагностики та прогнозування перебігу кардіальної патології з її клінічним впровадженням.

Матеріал і методи

Обстежено 68 пацієнтів, що надійшли в обласний кардіологічний диспансер м.Чернівці в розподілі діагнозів серед обстежених пацієнтів згідно Наказу МОЗ України № 54 від 14.02.02. "Про затвердження класифікації захворювань системи кровообігу", Наказу МОЗ України № 436 від

© В.К. Тащук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук, О.В. Костенко, К.М. Злонікова, 2015

03.07.2006 р. "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія", розділ "1.11.ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження I-II ФК", Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST" (в яких обов'язковим є пункт - реєстрація "ЕКГ у 12 відведеннях в динаміці") діагностована стабільна стенокардія напруження (СтСт, n=36) з/без проявів аритмії (шлуночкова екстрасистолія), групу зіставлення склали хворі на гострий Q-інфаркт міокарда (ГІМ, n=32) з/без проявів аритмії (шлуночкова екстрасистолія). Всім хворим проведено аналіз ЕКГ спокою при надходженні та на 10-й добі спостереження з її кількісним і якісним аналізом, оцінкою змін сегмента ST з використанням стандартного 3-х канального електрокардіографа і власно створеної програми на засадах існуючих впроваджень [2, 10] з дослідженням кривих швидкісної оцінки косовисхідної і косонисхідної депресії і елевації сегмента ST, варіабельності серцевого ритму і дисперсії інтервалу QT, змін диференційованого зубця Т при комп'ютерному аналізі ЕКГ та розрахунком ВМШ (співвідношення змін різниці потенціалів на другому коліні зубця Т до максимальної швидкості на його першому коліні диференційованої ЕКГ із побудовою першої похідної зубця Т) згідно власно розробленого медичного програмного забезпечення кількісної оцінки ЕКГ. Критерієм включення в дослідження є зміни нахилу сегмента ST на ЕКГ у фазі реполяризації, звичної ЕКГ або за шлуночкової екстрасистолії, що дозволяло оцінити косовисхідну і косонисхідну депресію сегмента ST. Стосовно аналізу фази реполяризації ЕКГ використовували власно створену програму для кількісної оцінки нахилу ST (ST slope) з визначенням змін сегмента ST через 0,08 с після точки J, кута β^o спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 секунду реєстрації, як наведено на рисунку 1, і представлено власними результатами [2].

Статистична обробка отриманих результатів ґрунтується на обрахуванні вибіркового середнього значення, стандартної помилки середнього, визначенні достовірності розбіжностей кількісних параметрів за перевірки "нульової" гіпотези із застосуванням t-критерію U.Gosset (Student) та оцінкою розбіжності за рівнем значущості p для t-критерію <0,05. При використанні двох залежних

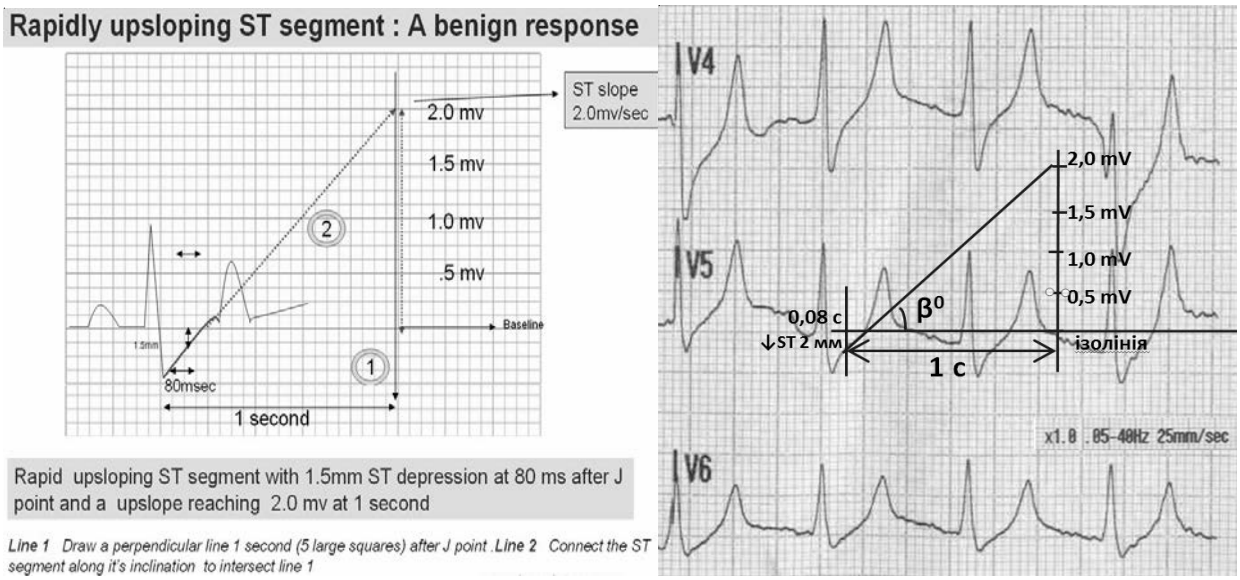

Рис. 1. Оцінка нахилу ST (ST slope) з визначенням змін сегмента ST через 0,08 с після точки J, кута β^o спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації (адапт. з [11]).

вибірок та нормального розподілу масивів застосовували парний t-критерій Student, при ненормальному розподілі хоча б одного з масивів - t-критерій Wilkoxon; для двох незалежних вибірок та нормального розподілу масивів - 2-х вибірковий t-критерій Student, ненормального розподілу - U-критерій Wilkoxon. В розрахунках використовували пакети прикладних програм "Microsoft Excel 97" (Microsoft).

Обговорення результатів дослідження

На першому етапі дослідження проаналізовано розподіл нахилу ST (ST slope) з визначенням змін сегмента ST через 0,08 с після точки J, кута β^o спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу

ST) через 1 с реєстрації в розподілі змін сегмента ST у хворих на СтСт з/без проявами аритмії (шлуночкова екстрасистолія). При цьому запропоновано визначати, як наведено на рисунку 2, також нахил сегмента ST екстрасистоли (ST slope) з визначенням його змін через 0,08 с після точки J, нахил кута Yº спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації для комплексу передчасного шлуночкового скорочення.

Визначено однакову ймовірність розподілу хворих в групи за статтю, середній вік склав 68 рр, що і слугувало достовірною межею розподілу для двох вікових груп (61,00+2,46 проти 76,00+3,30 рр, p=0,0069). Оцінка в гендерному розподілі центральної гемодинаміки при ехокардіографії свідчила про переважання у чоловіків кінцево-діастолічного розміру (6,13+0,34 проти 5,32+0,16 см, p=0,035) та кінцевосистолічного розміру (4,80+0,33 проти 3,88+0,28 см, p=0,038), що зумовило суттєве зниження загальної фракції викиду у чоловіків (43,25+4,64 проти 56,17+2,58 %, p=0,019). У пацієнтів старшої вікової групи оцінка нахилу сегмента ST екстрасистоли (ST slope) з визначенням його змін через 0,08 с після точки J, кута Yº спрямування сегмента ST і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації для комплексу передчасного шлуночкового скорочення свідчила про вікові розбіжності. Визначено переважання висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST) через 1 с реєстрації для комплексу передчасного шлуночкового скорочення в старшій віковій групі (1,80+0,09 проти 1,40+0,16 mV, p=0,034). Також в старшій групі суттєво переважав кут Yº спрямування сегмента ST (35,66+2,51 проти 26,30+ 2,39º, p=0,0093). Визначені розбіжності сформували наступне завдання - порівняння нахилу сегмента ST екстрасистоли (ST slope) і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації (mV) та кута Yº спрямування сегмента ST і для комплексу передчасного шлуночкового скорочення залежно розподілу діагнозів СтСт і ІМ.

Рис. 2. Об'єктивізація нахилу сегмента ST екстрасистоли (ST slope) і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації та кута Yº спрямування сегмента ST для комплексу передчасного шлуночкового скорочення (а) і кута βº за гострого інфаркту міокарда (б).

Визначена тенденція, що однак була недостовірною, до переважання висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації для комплексу передчасного шлуночкового скорочення в пацієнтів з ІМ проти СтСт (1,75+0,11 проти 1,45+0,18 mV, p= 0,17). У той же час у пацієнтів з ІМ проти СтСт суттєво переважав кут Yº спрямування сегмента ST (35,60+2,55 проти 26,36+2,40º, p= 0,011). Наступним етапом дослідження визначено аналіз нахилу сегмента ST (ST slope) і висоти продовження спрямування нахилу через 1 с реєстрації (mV) та кута βº спрямування сегмента ST залежно локалізації ІМ (передньої/задньої стінки лівого шлуночка) з реєстрацією відведень в співвідношенні змін сегмента ST у I, III, V2, V6 відведеннях. З'ясувалося переважання нахилу сегмента ST (ST slope) і висоти продовження спрямування нахилу через 1 с реєстрації (mV) для заднього ІМ з аналогічною залежністю для кута Yº спрямування сегмента ST залежно локалізації ІМ. У той же час розбіжності були достовірними тільки для задньої стінки, як для висоти продовження спрямування ST (4,17+1,32 і 8,00+0,58 mV, p=0,013), так і кута βº (5,55+2,11 і 13,50+1,13º, p=0,01). Виявлені зміни потребують подальших досліджень, оскільки спроби якісно оцінити косовисхідну, косонисхідну випуклу, горизонтальну, косонисхідну донизу відвернуту депресії і елевацію сегмента ST продовжують вивчатися в сучасних дослідженнях стосовно особливостей розподілу цих змін у спортсменів [6], при синдромі ранньої реполяризації [7], синдромі Бругада [10], проявів напруження (strain) з їх асиметричною косонисхідною депресією сегмента ST [5] тощо. Продовжується дослідження змін

сегмента ST типу "convex(frown)/concave(smiley)" ["опукла(похмура)/увігнута(смайлик)"] та їх ролі в ЕКГ діагностиці [8, 11]. Реалізацією власної програми вдалося досягнути оптимізації кількісної оцінки змін фази реполяризації, ввести дослідження нахилу сегмента ST екстрасистоли (ST slope) і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 с реєстрації та кутів β^o і Y^o спрямування сегмента ST для зміненого спрямування сегмента ST нормального/ішемічного скорочення і комплексу передчасного шлуночкового скорочення за аритмії. А отже впровадженням власної програми надає можливість кількісної оцінки зв'язків ішемії міокарда і змін сегмента ST, оскільки відомим є факт детермінації вихідної ST-депресії пов'язаної з підвищеним ризиком розвитку ішемічної події, а отже є цінним прогностичним фактором ішемії міокарда [11] та активно впроваджується в сучасних дослідженнях в якості метода об'єктивізації навантажувальних тестів [9]. Особливо цікавим представляється вивчення "швидкої" (рис.1) косовисхідної депресії сегмента ST, оскільки вона є достатньо частою знахідкою (20%) при реєстрації ЕКГ у здорових чоловіків середнього віку і пов'язана з 30% зниженням ризику смерті від ішемічної хвороби серця порівняно з особами з нормальним ST-сегментом, при цьому ризик серцево-судинної смерті чисельно нижчий в групі "швидкої" косовисхідної депресії сегмента ST проти нормального ST (BP/HR 0,82, 95% ДІ 0,65-1,04), а ризик для горизонтальної депресії зростав в 1,45 рази (BP/HR 1,45, 95% ДІ 1,09-1,90) [9].

Висновки

1.Впровадження власної програми кількісної оцінки ЕКГ дозволяє оптимізувати діагностику ішемічних змін фази реполяризації.

2.Кількісна оцінка фази реполяризації включає дослідження нахилу сегмента ST (ST slope) і висоти продовження спрямування нахилу сегмента ST (висота нахилу ST, mV) через 1 секунду реєстрації та кутів β^o (нормального/ішемічного скорочення міокарда) і Y^o (комплексу передчасного шлуночкового скорочення) спрямування сегмента ST .

Література. 1.Тащук В.К. Електрокардіографія / В. К. Тащук // Мистецтво лікування.- 2009.- N 6.- С.78-81. 2. Тащук В.К. Спосіб прогнозування несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда / В. К. Тащук, О. С. Полянська, К. М. Кишко, О. В. Костенко // База патентів України.- Номер патенту: 84712.- Опубліковано: 25.10.2013.- Режим доступу: http://uapatents.com/5-84712-sposib-prognozuvannya-nespriyatlivogo-perebigu-gostrogo-infarktu-miokarda.html 3. Ялымов А.А. Причины и клиническое значение ЭКГ-феномена депрессии сегмента ST / А. А. Ялымов, Г. Г. Шехян, А. М. Щикота // Consilium Medicum.- 2013.- № 5.- Режим доступу http://con-med.ru/magazines/consilium _medicum/consilium_medicum-05 2013/prichiny_i_klinicheskoe_znachenie_ekg fenomena _depressii_segmenta_st/ 4. Arita Y. Altered coronary flow velocity reserve and left ventricular wall motion dynamics: a phenomenon in hypertensive patients with ECG strain / Y. Arita, K. Hirata, N. Wada et al. // Echocardiography.- 2013.- Vol. 30, N 6.- P. 634-643. 5. Corrado D. Recommendations for interpretation of 12-lead electrocardiogram in the athlete / D. Corrado, A. Pelliccia, H. Heidbuchel [et al.] // Eur Heart J.- 2010.- Vol. 31, N 2.- P. 243-259. 6. Furuki M. Value of convex-type ST-segment elevation and abnormal Q waves for electrocardiographic-based identification of left ventricular remodeling in hypertrophic cardiomyopathy / M. Furuki, H. Kawai, T. Onishi, K. Hirata / / Kobe J. Med. Sci.- 2009.- Vol. 55, N 1.- P. e16-29. 7. Hodnesdal C. Rapidly upsloping ST-segment on exercise ECG: a marker of reduced coronary heart disease mortality risk / C. Hodnesdal, E. Prestgaard, G. Erikssen [et al.] // Eur. J. Prev. Cardiol.- 2013.- Vol. 20, N 4.- P. 541-548. 8. Jang S.Y. Predictors and clinical implications of minimal ST-segment elevation in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / S. Y. Jang, M. H. Bae, J. H. Kim [et al.] // Cardiology.- 2014.- Vol. 28, N 3.- P. 273-281. 9. Kukla P. Use of ischemic ECG patterns for risk stratification in intermediate-risk patients with acute PE / P. Kukla, W. F. McIntyre, K. Fijorek [et al.] // Am. J. Emerg. Med.- 2014.- Vol. 32, N 10.- P. 1248-1252. 10. Venkatesan S. What is up sloping ST depression ? How do you measure it ? What is the clinical significance ? Slow upsloping ST depression ST segment ECG / S. Venkatesan // Режим доступу. 11. Zorzi A. Differential Diagnosis Between Early Repolarization of Athlete's Heart and Coved-Type Brugada Electrocardiogram / A. Zorzi, L. Leoni, F.M. Di Paolo [et al.] // Am. J. Cardiol.- 2015.- Vol. 115, N 4.- P. 529-532.

СОЗДАНИЕ ПРОГРАММНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ ИЗМЕНЕНИЙ СЕГМЕНТА ST ПРИ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ

В.К. Тащук, О.С. Полянская, П.Р. Иванчук,

Е.В Костенко., Е.М. Злоникова

Резюме. С целью клинического обоснования созданного собственного программного обеспечения количественной оценки электрокардиограммы (ЭКГ) с исследованием изменений конечной части фазы реполяризации обследовано 68 пациентов в распределении диагнозов стабильной стенокардии (СтСт, n=36) и больных острым Q-инфаркт миокарда (ОИМ, n=32). В зависимости распределения диагнозов СтСт и ОИМ объективизирована тенденция к преобладанию высоты наклона сегмента ST через 1 с регистрации комплекса преждевременного желудочкового сокращения у пациентов с ОИМ против СтСт (1,75+0,11 против 1,45+0,18 mV, p=0,17), в то же время у пациентов с ОИМ против СтСт существенно преобладал угол Y^o направления сегмента ST (35,60+2,55 против 26,36+2,40^o, p=0,011). В зависимости локализации ОИМ доказано преобладание наклона сегмента ST (ST slope) и высоты продолжение направления наклона через 1 с регистрации (mV) для заднего ОИМ с аналогичной зависимостью для угла β^o направления сегмента ST в зависимости от локализации ОИМ, изменения достоверны для отводений задней стенки левого желудочка, как для высоты продолжения направления ST (4,17+1,32 и 8,00+0,58 mV, p=0,013), так и и угла β^o (5,55+2,11 и 13,50+1,13о, p=0,01). Итак внедрение собственной программы количественной оценки ЭКГ позволяет оптимизировать и расширить диагностику ишемических изменений фазы реполяризации и направления сегмента ST на ЭКГ.

Ключевые слова: электрокардиограмма, сегмент ST, количественная оценка ЭКГ

CREATING SOFTWARE FOR QUANTIFY EVALUATE CHANGES OF ST-SEGMENT BY ELECTROCARDIOGRAPHY

V.K. Tashchuk, O.S. Polianska, P.R. Ivanchuk,

O.V. Kostenko, K.M. Zlonikova

Abstract. For the purpose of clinical studying created own software for quantitative evaluation of the electrocardiogram (ECG) changes for the study of the final repolarization phase were examined 68 patients in the distribution of the diagnosis of stable angina (SA, n=36) and acute myocardial Q infarction (AMI, n=32). Depending SA diagnoses and a tendency to objectify if AMI prevalence of ST segment slope height after 1 s registration for complex ventricular premature beat in patients with AMI against SA (1,75+0,11 vs 1,45+0,18 mV, p=0,17), while in patients with AMI significantly prevailed against SA angle Y^{o} wing of ST segment (35,60+2,55 vs 26,36+2,40^{o}, p=0,011). Depending on the localization of AMI proven prevalence slope of ST segment (ST slope) and height extension wing tilt in 1 s registration (mV) for the rear AMI with a similar dependence for the angle β^{o} direction depending on the localization of ST segment AMI leads to significant changes in the posterior wall of the left ventricle, as for height extension direction ST (4,17+1,32 and 8,00+0,58 mV, p=0,013), and angle β^{o} (5,55+2,11 and13,50+1,13^{o}, p=0,01). So implementing own program of quantitative assessment of ECG optimize and expand the diagnosis of ischemic changes of repolarization phase and direction of ST segment on the ECG.

Key words: electrocardiogram, ST segment, quantification of ECG.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.155-159.

Надійшла до редакції 25.03.2015

Рецензент – проф. Т.О. Ілащук

© В.К. Тащук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук, О.В.Костенко, К.М. Злонікова, 2015

УДК 616.12-008.318-071-072.7

В.К. Тащук,

О.С. Полянська,

П.Р. Іванчук,

І.А. Тащук,

М.В. Аль-Салама,

М.В.Тащук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ПОБУДОВА ПРОГРАМНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ, ДИСПЕРСІЇ ІНТЕРВАЛУ QT

Ключові слова: *ішемія міокарда, варіабельність, серцевого ритму, дисперсія інтервалу QT.*

Резюме. *Усім хворим проведено аналіз ЕКГ спокою при надходженні та на висоті навантаження (велоергометрія) у хворих на нейроциркуляторну дистонію і стабільну стенокардію в зіставленні з ЕКГ надходження у хворих на гострий Q-інфаркт міокарда, що померли, з її кількісним і якісним аналізом, оцінкою варіабельності серцевого ритму за власно створеної програми. Оцінка динаміки змін інтервалів QT за навантаження свідчить про зменшення QTмакс, QTмін, QTсер достовірно (p<0,001) в обох групах для симпатичної або парасимпатичної реакції, інтервал DQTc достовірно збільшувався за парасимпатичного (p=0,012) і за симпатичного (p=0,0061) типів реакції на висоті навантаження. Аналіз оцінки дисперсії QT в розподілі симпатичної/ парасимпатичної реакції ВСР при НЦД і СтСт проти хворих на ІМ, що померли (група максимального ризику) свідчить, що показники тривалості і дисперсії QT достовірно переважали за гострого Q-інфаркту міокарда, а отже збільшення дисперсії QT за гострого Q-інфаркту міокарда обумовлює негативний прогноз.*

Вступ

На сучасному етапі доцільною є розробка новітніх методик реєстрації і аналізу ЕКГ в широкому діапазоні - від оцінки гострого інфаркту міокарда (ГІМ) до серця здорових атлетів [10, 17], особливо в діагностиці субклінічного атеросклерозу [4]. В останніх Європейських рекомендаціях зі стабільної стенокардії (СтСт) та ГІМ [11, 16] стосовно ролі ЕКГ визначається наступне - "одним з найбільш важливих методів діагностики ішемії міокарда є використання" даного методу.

Мета дослідження

Розробити медичне програмне забезпечення для кількісної оцінки електрокардіограми з дослідженням варіабельності серцевого ритму та методів контролю і наслідків дисперсії інтервалу QT з покращенням інформативності діагностики та прогнозування перебігу кардіальної патології з її клінічним впровадженням.

Матеріал і методи

Обстежено 61 пацієнт, що надійшов в обласний кардіологічний диспансер м.Чернівці в розподілі діагнозів серед обстежених пацієнтів згідно Наказу МОЗ України № 54 від 14.02.02. "Про затвердження класифікації захворювань системи кровообігу", Наказу МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Кардіологія", розділ "1.14. нейроциркуляторна дистонія", "1.11.ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруження I-II ФК", Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST" (в яких обов'язковим є пункт - реєстрація "ЕКГ у 12 відведеннях в динаміці") діагностована вегетосудинна/нейроциркуляторна дистонія (НЦД, n=21), СтСт (n=20), групу зіставлення склали хворі на ГІМ, що померли (n=20). Всім хворим проведено аналіз ЕКГ спокою при надходженні та на висоті навантаження (велоергометрія) у хворих на НЦД і СтСт в зіставленні з ЕКГ надходження у хворих на ГІМ, що померли, з її кількісним і якісним аналізом, оцін-

© В.К. Тащук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук, І.А. Тащук, М.В. Аль-Салама, М.В.Тащук, 2015

кою ВСР і дисперсія інтервалу QT за допомогою кардіоінтервалографії з використанням стандартного 3-х канального електрокардіографа і власно створеної програми на засадах рекомендацій [5, 8], зареєстровані криві швидкісної оцінки косовисхідної і косонисхідної депресії і елевації сегмента ST, зміни диференційованого зубця Т при комп'ютерному аналізі ЕКГ з розрахунком ВМШ (співвідношення змін різниці потенціалів на другому коліні зубця Т до максимальної швидкості на його першому коліні диференційованої ЕКГ з побудовою першої похідної зубця Т) згідно власно розробленого медичного програмного забезпечення кількісної оцінки ЕКГ [3]. Статистична обробка отриманих результатів ґрунтується на обрахуванні вибіркового середнього значення, стандартної помилки середнього, визначенні достовірності розбіжностей кількісних параметрів за перевірки "нульової" гіпотези зі застосуванням t-критерію U.Gosset (Student) та оцінкою розбіжності за рівнем значущості p для t-критерію <0,05. При використанні двох залежних вибірок та нормального розподілу масивів застосовували парний t-критерій Student, при ненормальному розподілі хоча б одного з масивів - t-критерій Wilkoxon; для двох незалежних вибірок та нормального розподілу масивів - 2-х вибірковий t-критерій Student, ненормального розподілу - U-критерій Wilkoxon. У розрахунках використовували пакети прикладних програм "Microsoft Excel 97" (Microsoft).

Обговорення результатів дослідження

Першим етапом дослідження була оцінка ВСР у пацієнтів з НЦД і СтСт в умовах проведення стрес-тесту - проби з дозованим фізичним навантаженням (велоергометрії (ВЕМ)). ВЕМ у хворих з діагнозом ВСД і СтСт припинена, як позитивна, у 24,47% пацієнтів, сумнівна - у 10,11%, негативна - у 57,45%, неадекватна - у 7,98%, причому результат позитивної ВЕМ достовірно переважав при СтСт проти ВСД (62,22+7,23 проти 2,27+1,59% випадків, p<0,001) зі зворотнім спрямуванням для негативного результату ВЕМ, що суттєво переважав при ВСД (15,56+5,40 проти 81,82+4,11% випадків, p<0,001). Подальше зіставлення розподілу пацієнтів з ВСД і СтСт у групах переважання симпатичної реакції проти парасимпатичної більш вираженої складової залежно результатів ВЕМ свідчило, що негативна реакція при ВЕМ вища за збільшеної ймовірності симпатичної відповіді проти парасимпатичної (56,52+7,31 та 33,33+13,61%, p<0,005) і навпаки - позитивна реакція при ВЕМ вища за переважаючої парасимпатичної реакції проти симпатичної (50,00+14,44 та 28,26+6,64%, p<0,005), а отже яскрава клініка астеновегетативних нашарувань при симпатичному спрямуванні ВСР може помилково сприйматися в якості клініки "псевдоішемічних" кардіалгій на відміну від парасимпатичного переважання реальної діагностики ішемії міокарда. Подальший аналіз вихідних показників варіабельності інтервалів QT в розподілі діагнозів ВСД і СтСт залежно від інтегративної результуючої параметрів ВСР свідчив про очікуване переважання (p<0,001) вихідного значення "максимальної" (QTмакс), "мінінімальної" (QTмін) та "середньої" тривалості інтервалів QT (QTсер) у пацієнтів з парасимпатичним типом реакції в співставленні з симпатичним і витікає з більшої тенденції до брадикардії за переважання парасимпатичної складової. Навантажувальна відповідь за ВЕМ показників тривалості і дисперсії інтервалу QT є недостовірно розбіжною, навіть для QTмакс, QTмін та QTсер, незважаючи на вихідну тенденцію до брадикардії за переважання парасимпатичної складової, яка вочевидь нівелювалася на висоті навантаження. Залежно розподілу показників інтервалів QT (вихідні/навантаження) в групі переважаючої симпатичної реакції ВСР визначено, що вихідне значення проти їх змін на висоті навантаження для "максимальної" (QTмакс), "мінінімальної" (QTмін) та "середньої" тривалості інтервалів QT (QTсер) зменшувались достовірно (p<0,001), а дисперсія інтервалу QT коригованого (DQTc), навпаки, збільшувалась (p=0,0061) за навантаження, як подано в таблиці 1.

В таблиці 2 представлений аналогічний розподіл показників інтервалів QT (вихідні/навантаження) в групі переважаючої парасимпатичної реакції ВСР за проведення стрес-тесту, де також визначено, що вихідне значення проти їх змін на висоті навантаження для "максимальної" (QTмакс), "мінінімальної" (QTмін) та "середньої" тривалості інтервалів QT (QTсер) ставало достовірно (p<0,001) меншим, а дисперсія інтервалу QT коригованого (DQTc) також збільшувалась (p=0,012) за навантаження. Отже, оцінка динаміки змін інтервалів QT за навантаження свідчить про зменшення QTмакс, QTмін та QTсер достовірно (p<0,001) в обох групах для симпатичної або парасимпатичної реакції, інтервал DQTc достовірно збільшувався за парасимпатичного (p=0,012) і за симпатичного (p=0,0061) типів реакції на висоті навантаження в зіставленні таблиць 1 і 2.

Наступним етапом дослідження був аналіз наскільки несприятливими є зміни за переважаючої симпатичної/парасимпатичної реакції

Таблиця 1

Показники інтервалів QT (вихідні (1) / навантаження (2)) в групі симпатичної реакції ВСР в умовах проведення ВЕМ

	симпатичний 1		**симпатичний 2**		**P_{1-2}**
	M1	**m1**	**M2**	**m2**	
QTмакс, с	0,349	0,0057	0,272	0,0056	p=0,00017
QTмін, с	0,308	0,0054	0,223	0,0039	p=0,00011
QTсер, с	0,328	0,0052	0,245	0,0041	p=0,00011
QTc, с½	0,376	0,0049	0,382	0,0031	*p=0,7*
DQT, с	0,041	0,0032	0,053	0,0058	*p= 0,39*
DQTc, с½	0,05	0,0044	0,085	0,0110	p=0,0061
QTSD, с	0,194	0,0071	0,215	0,0109	*p=0,12*
QTcSD, с	0,441	0,0069	0,46	0,0112	*p=0,15*

Таблиця 2

Показники інтервалів QT (вихідні (1) / навантаження (2)) в групі парасимпатичної реакції ВСР в умовах проведення ВЕМ

	парасимпатичний 1		**парасимпатичний 2**		**P_{1-2}**
	M1	m1	M2	m2	
QTмакс, с	0,376	0,0054	0,290	0,0119	p=0,00017
QTмін, с	0,333	0,0044	0,233	0,0076	p=0,00054
QTсер, с	0,353	0,0047	0,262	0,0093	p=0,00023
QTc, с½	0,368	0,0041	0,391	0,0052	p=0,03
DQT, с	0,043	0,0049	0,057	0,0073	*p=0,057*
DQTc, с½	0,054	0,0091	0,085	0,0094	p=0,012
QTSD, с	0,202	0,0125	0,232	0,0141	*p=0,062*
QTcSD, с	0,449	0,0132	0,481	0,0139	*p=0,11*

(збільшення дисперсії DQT за стрес-тесту) в зіставленні зі змінами інтервалу QT у хворих на ГІМ, що померли (табл. 3). Всі показники тривалості і дисперсії QT достовірно переважали за ІМ і аналіз оцінки дисперсії QT в розподілі симпатичної/парасимпатичної реакції ВСР при НЦД і СтСт проти хворих на ІМ, що померли (група максимального ризику) свідчить, що показники тривалості і дисперсії QT достовірно переважали за ГІМ, а отже збільшення дисперсії QT за ГІМ обумовлює негативний прогноз.

Також подальших досліджень потребує визначення терміну реєстрації ЕКГ для оцінки ВСР. В сьогоденній літературі короткими ділянками ЕКГ визнають 5-хвилинну реєстрацію, в той же час рандомізоване контрольоване дослідження MESA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) використовувало оцінку ВСР за допомогою стандартної 30-ти секундної оцінки 12-ти відведень ЕКГ [14], інші автори пропонують розподіл на серії реєстрації RR інтервалів з довжиною даних n=1000 (довгострокові дані), 500 (середньострокові дані) і 200 (короткострокові дані) [7] або для кожної стадії реєстрації ЕКГ розраховують показники ВСР по "ковзним" вибіркам тривалістю 128, 64, 32 і 16 (з кроком 10) RR-інтервалів (базова вибірка - 256 RR-інтервалів) [2].

Таблиця 3

Показники інтервалів QT в групах симпатичної/парасимпатичної реакції ВСР (пацієнти з ВСД і СтСТ) проти показників інтервалів QT у хворих на ІМ, що померли (n=20, група максимального ризику)

	ВСД, СтСт (парасимпатичний)		ВСД, СтСт (симпатичний)		ІМ (померлі)				
	M1	m1	M2	m2	M3	m3	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
QTмакс,с	0,376	0,0054	0,349	0,0057	0,477	0,0023	p=0,0087	p=0,0001	p=0,00001
QTмін, с	0,333	0,0044	0,308	0,0054	0,329	0,0019	p=0,0024	*p>0,999*	p=0,0039
QTсер, с	0,353	0,0047	0,328	0,0052	0,410	0,0019	p=0,0026	p=0,0001	p=0,000065
QTc, с½	0,368	0,0041	0,376	0,0049	0,468	0,0171	p=0,27	p=0,00005	p=0,0021
DQT, с	0,043	0,0049	0,041	0,0032	0,148	0,0123	p>0,999	p=0,00003	p=0,00049
DQTc, с½	0,054	0,0091	0,05	0,0044	0,227	0,0179	p>0,999	p=0,00004	p=0,00037
QTSD, с	0,202	0,0125	0,194	0,0071	0,378	0,0168	p>0,999	p=0,00011	p= 0,00011
QTcSD, с	0,449	0,0132	0,441	0,0069	0,612	0,0133	p>0,999	p=0,00018	p=0,00033

Висновки

1.Вихідні показники варіабельності серцевого ритму демонструють спрямування до активації симпатичного контуру перед проведенням велоергометрії. Тенденція до активації симпатичного контуру більш виражена за негативної в подальшому проби. Збереження вказаної залежності на висоті навантаження дозволяє прогнозувати розподіл пацієнтів в групу негативного і позитивного результатів.

2.Аналіз показників дисперсії, корегованої дисперсії та просторової варіабельності інтервалу QT свідчить про збільшення дисперсії інтервалу QT (DQTc) за навантаження.

3.Збільшення дисперсії QT за гострого інфаркту міокарда обумовлює негативний прогноз.

Література. 1. Коваленко В. М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема /В. М. Коваленко, В. М. Корнацький // Київ, - 2014. - 279 с. 2. Сычев О.С. Исследование эффективности бисопролола для лечения желудочковых аритмий у больных ишемической болезнью сердца с сердечной недостаточностью / О. С. Сычев, О. А. Епанчинцева, Е.В. Левчук // Мистецтво лікування.- 2005.- №4.- Режим доступу: http://m-l.com.ua/?aid=504 3.Тащук В. К. Ефективність лікування субклінічного атеросклерозу за даними ультразвукового сканування серця і судин та стрес-тестів / В. К. Тащук, О. М. Гінгуляк, П. Р. Іванчук // Буковинський медичний вісник . - 2014. - Т. 18, № 3. - С. 148-153.- Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/j-pdf/bumv_2014_18_3_38.pdf 4.Яблучанский Н.И. Вариабельность сердечного ритма / Н. И. Яблучанский, А. В. Мартыненко // Харьков: КНУ, 2010. - 131 с.- Режим доступу: http://www.dspace.univer.kharkov.ua/bitstream/.pdf 5. An S. M. Effect of energy drink dose on exercise capacity, heart rate recovery and heart rate variability after high-intensity exercise / S. M. An, J. S. Park, S. H. Kim // J. Exerc. Nutrition Biochem. - 2014.- Vol. 18, N 1.- P. 31-39. 6. Butta S. Sample Entropy based HRV: Effect of ECG Sampling Frequency / S. Butta, S. Manjit, K. B. Vijay // Biomedical Science and Engineering. -2014. - Vol. 2, N 3.- P. 68-72. 7. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology / Members of the Task Force: Camm A.J., Malik M., Bigger J.T. et al. // Eur. Heart J.- 1996.- Vol. 17, N 3.- P. 354-381. 8. Montalescot G. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology / G. Montalescot, U. Sechtem, S. Achenbach, [et al.] // Eur. Heart J. - 2013. - Vol. 34, N 38. - P. 2949-3003. 9. Quinn T. Effects of prehospital 12-lead ECG on processes of care and mortality in acute coronary syndrome: a linked cohort study from the Myocardial Ischaemia National Audit Project / T. Quinn, S. Johnsen, C.P. Gale [et al.] // Heart. - 2014.- Vol. 100, N 12. - P. 944-950. 10. Shah S. A. Relation of short-term heart rate variability to incident heart failure (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) / S.A. Shah, T. Kambur, C. Chan [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2013. - Vol. 112, N 4.- P. 533-540.

ПОСТРОЕНИЕ ПРОГРАМНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА, ДИСПЕРСИИ ИНТЕРВАЛА QT

В.К. Тащук, О.С. Полянская, П.Р. Иванчук, И.А. Тащук, М.В. Аль-Салама, М.В.Тащук

Резюме. Всем больным проведен анализ ЭКГ покоя при поступлении и на высоте нагрузки (велоэргометрия) у больных НЦД и СтСт в сравнении с ЭКГ поступления у умерших больных ОИМ, с ее количественным и качественным анализом, оценкой ВСР с использованием собственной созданной программы. Оценка динамики изменений интервалов QT на нагрузку свидетельствует об уменьшении QTмакс, QTмин, QTсер достоверно (p<0,001) в обеих группах для симпатической или парасимпатической реакции, интервал DQTc достоверно увеличивался для парасимпатического (p = 0,012) и симпатичного (p = 0,0061) типов реакции на высоте нагрузки. Анализ оценки дисперсии QT в распределении симпатической/парасимпатической реакции

ВСР при НЦД и СтСт против умерших больных ОИМ (группа максимального риска) свидетельствует, что показатели продолжительности и дисперсии QT достоверно превосходили при ОИМ, а следовательно увеличение дисперсии QT при ОИМ обусловливает негативный прогноз.

Ключевые слова: ишемия миокарда, вариабельность сердечного ритма, дисперсия интервала QT.

BUILDING SOFTWARE FOR STUDY HEART RATE VARIABILITY, QT DISPERSION

V.K. Tashchuk, O.S.Polianska, P.R. Ivanchuk, I.A. Tashchuk, M.V. Al-Salama, M.V.Tashchuk

Abstract. All patients were analyzed resting ECG on admission and at the height of the load (bicycle ergometry) in patients with NCD and SA compared with ECG admission patients with AMI who died, with its quantitative and qualitative analysis, assessment of HRV using our own created program. Assessment of the dynamics of changes in the QT interval indicates a decrease in the load QTmax, QTmin, QTave significantly ($p<0,001$) in both groups sympathetic to parasympathetic or reaction interval DQTc significantly increased for the parasympathetic ($p = 0,012$) and sympathetic ($p = 0,0061$) type of reaction to the load adjustment. Analysis of variance estimation QT in the distribution of the sympathetic / parasympathetic reaction HRV at NCD and SA against AMI patients who died (the highest risk group) shows that survival rates and QT dispersion was significantly superior in patients with AMI, and consequently an increase in QT dispersion in AMI causes a negative outlook.

Key words: myocardial ischemia, heart rate variability, QT dispersion.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

n. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.160-164.

Надійшла до редакції 25.03.2015
Рецензент – проф. Т.О. Ілащук
© В.К. Тащук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук, І.А. Тащук, М.В. Аль-Салама, М.В.Тащук, 2015

УДК 616.24-007.274:616.379-002-08

Я.М. Телекі

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ НА АКТИВНІСТЬ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ПРОТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУУ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ІЗ СУПУТНІМ ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

***Ключові слова**: хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, протиоксидантний захист.*

***Резюме.** При обстеженні 116 хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом, встановлено, порушення активності показників системи протиоксидантного захисту. Застосування комбінованого лікування хворих на поєднану панкреатобронхіальну патологію із додаванням кверцетину відновлює протиоксидантний потенціал плазми крові.*

Вступ

Дисбаланс у системі "оксидативний стрес - протиоксидантний захист" є однією з патологічних ланок багатьох хронічних захворювань [7], в т.ч. хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічного панкреатиту (ХП) [3, 5, 6]. Сприяють зсуву рівноваги в бік оксидативного стресу куріння тютюну,стреси тощо. Постаріння населення, шкідливі звички, гіподинамія, нераціональне харчування, погіршення екологічної ситуації вносять свій несприятливий внесок у поєднання ХОЗЛ та ХП. Співіснування декількох хвороб змінює перебіг кожної з них, сприяє більш ранньому формуванню ускладнень і створює труднощі для терапії [1], тому у міжнародних консенсусах та вітчизняному протоколі щодо ХОЗЛ враховується і лікування супутніх захворювань та станів [4, 8].

Мета дослідження

Вивчити стан системи протиоксидантного захисту (ПОЗ) у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом під впливом лікування.

Матеріал та методи

Дослідження проведені у 56 хворих на ХОЗЛ В-С груп, в яких ступінь обструкції відповідав GOLD 1-2 з низьким ризиком і більш вираженою симптоматикою (В), а також GOLD 3 з високим ризиком, але менш вираженою симптоматикою (С), - I група, 60 хворих на ХОЗЛ з відповідною характеристикою груп із супутнім ХП (II група) та 19 практично здорових осіб в якості референтної групи. Діагноз, стадія захворювання встановлювалися згідно з рекомендаціями GOLD 2011 року, наказом МОЗ України від 27.06.2013 № 555 [2].

Вміст у крові ГВ визначали за І.Ф. Мещишеним, І.В. Петровою (1983). Активність глутатіонпероксидази (ГП), глутатіон-S-трансферази (ГТ) вивчали за І.Ф. Мещишеним (1987), каталази - за М.А. Королюк (1988), вміст церулоплазміну (ЦП) - за М.Ревіним (1976), загальну антиоксидантну активність (ЗАОА) встановлювали за методом І.Ф.Мещишина (2007).

Згідно отриманого лікування хворі II групи поділені на наступні підгрупи: IIА підгрупа - 19 осіб, які отримували базисне лікування ХОЗЛ, до складу IIБ підгрупи ввійшли 18 пацієнтів із додатковим призначенням кверцетину ("Борщагівський хімзавод", Україна) у дозі 1,0 г 3 рази на добу впродовж 14 днів.

Статистична обробка отриманих результатів виконана на персональному комп'ютері з використанням пакетів ліцензійних програм "Биостатистика" та "Statisticafor Windows версії 6.0" (StatSoftinc., США). Вірогідність різниці визначали t-критерієм Стьюдента та F-критерієм Фішера для параметричних даних. При $p<0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз отриманих даних свідчить, що при ХОЗЛ, як за відсутності, так і наявності ХП, страждають всі ланки системи ПОЗ. Однак, у хворих на ХОЗЛ із супутнім ХП ($p<0,05$) активність каталази знижувалася значніше (на 51,9%) порівняно із здоровими та на 27,3% порівнюючи із аналогічним показником при ХОЗЛ. Антиоксидантна активність ЦП збільшувалася у хворих II групи значніше ($p<0,05$) у порівнянні з такими в I групі. Зазначені зміни супроводжувалися зниженням ВГ та ЗАОА ($p<0,05$), що,

© *Я.М. Телекі, 2015*

мабуть, спричинено напруженістю компенсаторних механізмів протиоксидантної системи для знешкодження продуктів вільнорадикального окиснення (табл. 1).

В обох групах спостерігалось односпрямоване зниження ГТ, що призводить до незворотної втрати ВГ і формування неконтрольованого оксидативного стресу. Нами встановлено підвищення рівня ГП у пацієнтів I та II груп у порівнянні з практично здоровими, проте в осіб I групи спостерігається тенденція до більшого зростання цього показника відносно аналогічного в II групі. Оцінюючи реакцію глутатіонової ланки, а саме відновленого глутатіону, на проведене лікування, виявили його зростання на 18,9% ($p<0,05$) у IIБ підгрупі, в той час як у групі порівняння тільки на 2,4% ($p>0,05$).

Таблиця 1

Характеристика окремих показників пероксидного окиснення ліпідів, окиснювальної модифікації білків, антиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом (M±m)

Показники, що вивчались	Група практично здорових осіб (n=19)	I група, n=56	II група, n=60
ВГ,ммоль/л	1,10±0,04	0,94±0,03*	0,81±0,02*
ГП,нмоль ВГ за 1 хв. на1 г Нв	183,60±2,42	220,39±6,01*	203,86±3,63*
ГТ,нмоль ВГ за 1 хв. на1 г Нв	149,47±3,55	135,55±1,99*	132,86±1,53*
Каталаза, ммоль/г НЬ * хв.	42,52±1,23	35,62±1,82*	27,99±1,59*/**
ЗАОА пл., %	48,51±2,94	39,35±1,64*	37,61±2,01*
ЦП пл., мг/л	71,77±4,26	116,23±6,64*	140,05±3,89*/**

Примітки: * - показники хворих і здорових відрізняються вірогідно ($p<0,001$-$0,05$);
** - показники I та II груп відрізняються вірогідно ($p<0,001$-$0,05$);

Після проведеного базисного лікування у IIА підгрупі спостерігали зростання ГП та ГТ на 6,4% ($p>0,05$) та 11,3% ($p<0,05$), додаткове застосування кверцетину сприяло зростанню активності досліджуваних ферментів на 11,7% та 13,4% відповідно ($p<0,05$). Під впливом лікування активність каталази підвищилась на 17,3% ($p>0,05$) у IIА підгрупі та на 39,4% ($p<0,05$) у IIБ.

Таблиця 2

Динаміка показників системи протиоксидантного захисту в крові хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з хронічним панкреатитом у процесі лікування кверцетином, (M±m)

Показники	Практично здорові особи, n=19	IA, n=20		IБ, n=18	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ВГ, мкм/л	1,14±0,04	0,84±0,03*	0,86±0,02	0,79±0,03*	0,94±0,04 **
ГП, нмоль ВГ за 1 хв. на1 гHb	183,60±2,42	198,83±7,91	211,55±6,24	205,51±5,42 *	229,48±5,55 **
ГТ, нмоль ВГ за 1 хв. на1 гHb	149,47±3,55	132,32±3,25*	147,21±5,11**	133,67±2,48*	151,60±4,29**
Каталаза, ммоль/г НЬ * хв.	42,52±1,23	26,27±0,55*	30,8±1,59	26,53 ± 0,82*	36,98±1,28**/***
ЗАОА пл., %	48,51±0,94	42,21±1,11 *	42,02±1,10	36,7±2,03*	45,4±2,12 **
ЦП пл., мг/л	71,77±4,26	134,30±7,42 *	99,73±4,67** **	151,27±6,34*	84,60±6,49**

Примітки: * - показники хворих і здорових розрізняються вірогідно ($p<0,001$-$0,05$);** - зміна показника в процесі лікування вірогідна ($p<0,001$-$0,05$);*** - зміна показника між групою IA та IБ в процесі лікування вірогідна ($p<0,001$-$0,05$).

Показник загальної антиоксидантної активності у хворих на фоні традиційного лікування практично не змінився, додавання кверцетину зумовило вірогідне зростання останнього на 23,7% у хворих ІІБ підгрупи ($p<0,05$). Рівень ЦП, як одного із гострофазових маркерів запалення, достовірно знизився після лікування у всіх підгрупах з максимальним наближенням у ІІБ підгрупі до такого у практично здорових осіб.

Висновки

1.При поєднаному перебігу ХОЗЛ та ХП страждає система протиоксидантного захисту, що супроводжується зниженням вмісту всіх ланок системи протиоксидантного захисту.

2.Додавання до базисної терапії ХОЗЛ із супутнім хронічним панкреатитом кверцетину є патогенетично обгрунтованим та сприяє нормалізації стану прооксидантної систем захисту.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення впливу кверцетину на деякі показники цитокінового статусу у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супровідним хронічним панкреатитом.

Література. 1.Железнякова Н. М. Імунологічні аспекти коморбідного перебігу хронічного обструктивного захворювання легень та хронічного панкреатиту / Н. М. Железнякова // Укр. терапевт. журнал. - 2014. - №2. - С. 84. 2.Наказ МОЗ України від 27.06.2013 № 555 "Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованної) медичної допомоги та медичної реабілітації, "Хронічне обструктивне захворювання легень". - [Чинний від 2013-06-27]. - К. : Міністерство Охорони Здоров`я України, 2013. - 92 с. 3.Ступницька Г.Я. Хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння та оксидативний стрес / Г.Я.Ступницька, О.І.Федів // Буковинський медичний вісник. - 2013.- Т.17, №3 (67), ч. 2. - С.180-183. 4.Сучасні міжнародні рекомендації щодо лікування хронічного обструктивного захворювання легень згідно із Глобальною ініціативою з діагностики та лікування ХОЗЛ (GOLD) 2011 з доповненнями GOLD 2012 // Укр. терапевт. журнал. - 2014. - №3-4. - С. 16-27. 5.Тодоріко Л.Д. Патогенетична характеристика прогресування системного запалення при хронічних обструктивних захворюваннях легень у літньому та старечому віці / Л.Д.Тодоріко // Укр. терапевт. журн. - 2010. - №2. - С.107-112. 6.Христич Т.Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Христич Т.Н., Пишак В.П., Кендзерская Т.Б. - Черновцы: Медуніверситет, 2006. - 280 с. 7.Mak J.C.W. Pathogenesisof COPD. Part II. Oxidative-antioxidativeimbalance / J.C.W. Mak // Int. J. Tuberc. LungDis. - 2008. - Vol. 12, № 4. - P. 368-374.8.Nadeem A. Effect ofv itamin E supplementation with standard treatment onoxidant-antioxidant status in chronic obstructive pulmonary disease / A. Nadeem, H.G. Raj, S.K.Chhabra // Indian. J. Med. Res.- 2008. - Vol.128. - P.705-11.

ВЛИЯНИЕ КВЕРЦЕТИНА НА АКТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ БОЛЬНЫХ ХОБЛ С СОПУТСТВУЮЩИМ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Я.М. Телеки

Резюме. При обследовании 116 больных хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с хроническим панкреатитом, установлено нарушение активности показателей системы антиоксидантной защиты. Применение комбинированного лечения с содержанием кверцетина у больных ХОБЛ в сочетании с хроническим панкреатитом восстанавливает антиоксидантный потенциал плазмы крови.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, хронический панкреатит, антиоксидантная защита.

THE INFLUENCE OF THE QUERCETIN ON THE ACTIVITY PARAMETERS OF THE ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN PATIENTS WITH THE CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH CONCOMITANT CHRONIC PANCREATITIS

Y.M. Teleki

Abstract. 116 patients with chronic obstructive pulmonary disease and concomitant chronic pancreatitis were examined. The dysfunction of the activity parameters of the antioxidant defense system has been found. Inclusion to the complex treatment of quercetin helped to eliminate the antioxidant capacity of blood plasma.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, antioxidant defense.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.165-167.

Надійшла до редакції 20.03.2015
Рецензент – проф. Л.Д.Тодоріко
© Я.М. Телекі, 2015

УДК 616.12-008.1-02:616.379-008.64-085.31:516.17-311]-055-092.9

М.Р. Хара1,

Н.А. Головач2

1Тернопільський національний педагогічний університет імені В. Гнатюка,
2Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського,
м. Тернопіль

ЧУТЛИВІСТЬ ХОЛІНОРЕЦЕПТОРІВ СЕРЦЯ ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ ПРИ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ НА ТЛІ ЗМІНЕНОЇ АКТИВНОСТІ СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ

Ключові слова: *стрептозотоциновий діабет, серце, чутливість холінорецепторів, L-аргінін, аміногуанідин, стать.*

Резюме. *У дослідах на щурах вивчені особливості впливу L-аргініну та аміногуанідину на чутливість холінорецепторів синусового вузла щурів різної статі в умовах стрептозотоцинового цукрового діабету (СД). Цукровий діабет моделювали одноразовим уведенням стрептозотоцину. Активність системи оксиду азоту змінювали шляхом щоденного інтраперитонеального введення прекурсора L-аргініну та блокатора - аміногуанідину. Чутливість холінорецепторов оцінювали за інтенсивністю брадикардії, яка виникала при подразненні n.vagus та внутрішньовенному введенні ацетилхоліну. Встановлено гендерну відмінність у здатності модуляторів синтезу оксиду азоту впливати на чутливість холінорецепторів серця при розвитку СД. Ефективність препаратів проявлялася переважно на рівні пресинаптичного відділу і меншою мірою - постсинаптичного. L-аргінін сприяв збільшенню ефективності відповіді серця на стимуляцію блукаючого нерва, особливо в самців, збільшенню чутливості постсинаптичних тільки у самок. Ефективність такого впливу зменшувалася при збільшенні часу маніфестації ЦД. Аміногуанідин тільки у самок з ЦД зменшував реакцію серця на стимуляцію блукаючого нерва і не впливав на чутливість постсинаптичних холінорецепторів у тварин обох статей.*

Вступ

У переліку ендокринопатій, які домінують у щорічних звітах ВООЗ, домінуюче місце належить цукровому діабету, розповсюдженість якого невпинно зростає [2, 3, 12]. До найхарактерніших ускладнень захворювання належить діабетична кардіоміопатія, серед частих проявів якої є порушення ритмічної діяльності серця внаслідок автономної дисфункції та дистрофічних змін у міокарді [14]. На сьогоднішній день увагу вчених всього світу все частіше привертає гендерний аспект розвитку серцево-судинних захворювань у зв'язку з доведенням суттєвої ролі статевих гормонів в їх патогенезі. Порушення балансу як естрогенів, так і андрогенів стає підґрунтям для кардіальної дисфункції, розвитку в міокарді метаболічного дисбалансу на тлі судинних порушень [7]. Вивчення епідеміології цукрового діабету (ЦД) також дозволили виявити присутність гендерної складової [4], що пояснює зростаючий інтерес до дослідження цього аспекту проблеми. Серед факторів суттєвого впливу на перебіг патології серця в умовах гормонального дисбалансу важливу місце займає система оксиду азоту (NO), який здатний впливати на вегетативну регуляцію цього органа [7]. Встановлено, що NO викликає зміни на пре- і постгангліонарному рівнях симпатичної нервової системи, регулює вивільнення ацетилхоліну (АХ), функціонування мускаринових рецепторів [9, 10, 13]. Варто зазначити, що ЦД вважається станом генералізованого дефіциту NO [11], що доводить важливість і перспективність наукових досліджень його участі в патогенезі діабетичної кардіоміопатії, в тому ж числі - залежно від статі.

© М.Р. Хара,Н.А. Головач, 2015

Мета дослідження

Встановити статеві відмінності функціонування міокардіальних холінорецепторів при розвитку діабетичної кардіоміопатії на тлі зміненої активності системи оксиду азоту.

Матеріал і методи

В експеримент було залучено 108 статевозрілих білих лабораторних щурів обох статей - 54 самиці і 54 самці, яких поділили на 3 групи: 1 група - тварини, яким моделювали стрептозотоциновий цукровий діабет СД одноразовим інтраперитонеальним уведенням стрептозотоцину ("Sigma", США) з розрахунку 50 мг/кг, 2 група -

тварини, в яких відтворення СД відбувалося на тлі L-аргініну (25 мг/кг, напередодні та в подальшому щоденно інтраперитонеально до моменту виведення тварин з експерименту), 3 група - щурі із СД, який розвивався на фоні аміногуанідину (перший міс. - 10 мг/кг напередодні та щоденно інтраперитонеально, другий і третій місяці - 5 мг/кг щоденно інтраперитонеально). Щурів виводили з експерименту через 1, 2 і 3 місяці. Порівнювали та аналізували дані в підгрупах залежно від статі та застосованого модулятора оксиду азоту (L-аргінін і аміногуанідин). У піддослідних тварин вивчали чутливість холінорецепторів до ендогенного ацетилхоліну (АХ), оцінюючи інтенсивність брадикардії (ІБбн), якою відповідало серце на електричну стимуляцію блукаючого нерва (БН), та екзогенного - за інтенсивністю (ІБах) та тривалістю (ТБах) брадикардії, якою відповідало серце на внутрішньовенне введення АХ [6, 8]. У першому випадку наркотизованим тіопенталом натрію (40мг/кг) щурам подразнювали периферичний відрізок правого n. vagus протягом 60 с електричними імпульсами тривалістю 5 мс, частотою 50 Гц і амплітудою 10 В при затримці імпульсів, що дозволяло робити висновок про резерви ацетилхоліну в холінергічних терміналях синоатріального вузла. Інтенсивність та тривалість брадикардичного ефекту у відповідь на одномоментне введення в яремну вену ацетилхоліну хлориду (50 мкг/кг) демонстрували чутливість постсинаптичних холінорецепторів та активність функціональної десенситизації рецепторів, що визначається швидкістю гідролізу АХ в синапсах міокарда. Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням критерію Мана-Уїтні. Обробка результатів виконана у відділі системних статистичних досліджень ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України" в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA. Усі втручання та забій тварин здійснювали з дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1985 р.) та "Загальних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики [1].

Обговорення результатів дослідження

Аналіз показника ІБбн у динаміці розвитку діабету показав відмінність між самцями і самицями (табл.). Якщо в самців він збільшувався (через 2 місяці - на 20 %, через 3 місяці - на 47 % відносно першого терміну спостереження), то в

Таблиця

Показники чутливості серця самців і самиць щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом, що розвивався на тлі L-аргініну та аміногуанідину (M±m, n=6)

Група	Стать	ЦД 1 міс	ЦД 2 міс	ЦД 3 міс
ІБбн				
1 група ЦД без корекції	самці	18,4±0,7 #	22,1±0,4 *	27,0±0,7 *#
	самиці	33,7±0,7 #	24,9±1,1 *	23,5±0,2 *#
2 група ЦД на тлі L-аргініну	самці	30,0±0,9 ^	29,3±1,4 ^	31,4±1,2 #^
	самиці	30,2±0,5 ^	29,8±0,8 ^	26,7±0,9 *#^
3 група ЦД на тлі АГ	самці	18,2±0,7 #	26,7±1,1 *#^	27,9±0,8 *#
	самиці	29,8±0,5 #^	19,3±0,8 *#^	18,7±0,6 *#^
ІБах				
1 група ЦД без корекції	самці	3,6±0,3 #	5,0±0,3 *#	5,8±0,2 *#
	самиці	1,6±0,1 #	2,8±0,1 *#	3,1±0,1 *#
2 група ЦД на тлі L-аргініну	самці	3,9±0,2 #	4,8±0,1 *#	5,9±0,2 *#
	самиці	2,0±0,1 #^	3,1±0,1 *#	4,1±0,1 *#^
3 група ЦД на тлі АГ	самці	3,3±0,1 #	4,9±0,2 *#	6,1±0,3 *#
	самиці	1,4±0,1 #	2,0±0,04 *#^	2,9±0,04 *#
ТБах				
1 група ЦД без корекції	самці	27,5±1,2	25,8±1,4 #	26,9±1,6
	самиці	24,7±0,7	32,9±0,7 *#	30,6±1,5 *
2 група ЦД на тлі L-аргініну	самці	23,8±1,2 #	30,8±1,3 *^	34,3±1,1 *^
	самиці	29,2±1,6 #	32,1±0,8	34,1±1,2 ^
3 група ЦД на тлі АГ	самці	23,3±0,3 ^	33,7±1,1 *^	32,0±1,1 *
	самиці	23,9±0,5	33,3±1,3 *	32,9±0,9 *

Примітка. Позначення * – достовірна ($p<0,05$) відмінність в динаміці розвитку ЦД, # – між тваринами різної статі, ^ – відносно показника 1-ї групи.

самиць зменшувався відповідно на 35 % та 43 %. Незважаючи на переважання значення ІБбн в самиць на 83 % на 1-й міс експерименту, що свідчило про суттєвіші, ніж у самців, запаси АХ в пресинаптичному відділі, до 3-го місяця даний показник став менший на 15 %. Застосування L-аргініну мало позитивний вплив на здатність серця самців відповідати на стимуляцію БН. Про це свідчило переважання абсолютних значень ІБбн відносно такого в 1-й групі тварин на 1-й, 2-й та 3-й міс. спостереження відповідно на 63, 33 та 16 %. Разом із тим, дані показники демонстрували зменшення ефективності препарату стосовно досліджуваного явища зі збільшенням терміну спостереження незважаючи на його стабільність. У самиць 2-ї групи, попри аналогічну динаміку, значення ІБбн на 1-й міс. розвитку СД було менше, ніж в особин 1-ї групи, через 2 та 3 міс. - більше на 20 та 14 % відповідно. За зазначених умов даний показник самиць також, як і в особин 1-ї групи, був менший, ніж у самців, і різниця становила 18 %, тобто була дещо більшою, ніж без корекції, що можна пояснити більшою чутливістю до ефектів модулятора організму самців. Покращення здатності серця відповідати на стимуляцію БН при розвитку СД на тлі прекурсора синтезу NO можна пояснити здатністю цієї речовини стимулювати на пресинаптичному рівні за участі нейрональної NO-синтази розчинну гуанілатциклазу, що призводить до збільшення вмісту внутрішньоклітинного цГМФ. Останній, пригнічуючи фосфодіестеразу 3, підвищує пресинтаптичне цАМФ- та протеїнкіназа А-залежне фосфорилювання кальцієвих каналів N-типу, що посилює екзоцитозне вивільнення АХ у синаптичну щілину [7].

Ефективність відповіді серця на стимуляцію БН значною мірою визначається станом холінорецепорів постсинаптичної мембрани. Оцінка цього процесу також показала значну відмінність між самцями і самицями (див. табл. 1). Значення ІБах в динаміці розвитку СД у тварин 1-ї групи зростало, зокрема, в самців на 2-й та 3-й місяці відносно 1-го відповідно на 39 та 61 %, а в самиць - на 75 та 94 %. В усі терміни розвитку СД ІБах самців переважав над показником у самиць, що склало відповідно 2,3 раза, 1,8 раза та 1,9 раза. Тривале введення L-аргініну не вплинуло на закономірність змін ІБах. Про це свідчило зростання значень показника в динаміці розвитку патології, що в самців через 2 та 3 міс. склало відповідно 23 та 51 %, а в самиць - 55 та 105 %. Аналогічно 1-й групі, приріст показника в самиць 2-ї групи був суттєво більшим, що могло відображати процес компенсації в умовах зменшення вивільнення квантів АХ із пресинаптичного відділу БН і підтверджувалося більшим значенням ТБах. Варто зазначити, що і за даним показником перевага була в самців, значення ІБах в яких переважало значення самиць в усі терміни спостереження відповідно на 95 %, 55 % та 44 %. Це свідчило про вагоміший позитивний вплив прекурсора на стан холінорецепторної системи серця самців в умовах розвитку діабетичної кардіоміопатії і мало позитивний вплив на стан міокарда. Адже за даними морфометричного аналізу відсоток некротизованих кардіоміоцитів за таких умов був суттєво меншим, ніж без корекції, і ступінь зменшення показника був також суттєвіший, ніж у самиць, що можна пов'язати зі здатністю АХ виступати в ролі фактора, який зменшує активність кисень-залежних метаболічних реакцій та ступінь окисного стресу за змодельованих умов [5].

Застосування аміногуанідину, на відміну від L-аргініну, не змінило закономірності динаміки ІБбн у самців. Збільшення цього показника на 2-й та 3-й міс. експерименту в них склало відповідно 47 та 53 %. У самиць, як і в обох попередніх групах, у динаміці розвитку СД спостерігали зменшення ІБбн, зокрема на 54 % - на 2-й міс. спостереження та на 59 % - на 3-й. Варто зазначити, що даний показник самців 3-ї групи майже не відрізнявся від такого в 1-й групі особин, а в самиць 3-ї групи був меншим, ніж 1-ї, на 1-й, 2-й та 3-й міс. розвитку СД на 13, 29 та 26 % відповідно. Останнє відображало суттєвішу чутливість самиць до ефектів препарату стосовно його впливу на здатність БН вивільняти АХ і свідчило про менші запаси медіатора в пресинаптичному відділі. Цікаво, що за застосування аміногуанідину значення ІБах та ТБах у тварин обох статей, що відображають чутливість холінорецепторів, практично не відрізнялися від таких в особин 1-ї групи. Це дозволяє стверджувати про суттєвіший вплив препарату на пресинаптичний відділ, що головним чином проявилося в самиць і могло бути результатом порушення ефективності нейрональної NO-синтази та недостатності ефектів кальцієвих каналів N-типу [6].

Висновки

1.Проведені дослідження вказують на присутність гендерної складової в здатності модуляторів синтезу оксиду азоту впливати на чутливість холінорецепторів серця в динаміці розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету, їхня ефективність проявляється, головним чином, на рівні пресинаптичного відділу і меншою мірою - постсинаптичного.

2.L-аргінін сприяє збільшенню в умовах розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету ефективності відповіді серця на стимуляцію блукаючого нерва, що є суттєвішим у самців щурів, збільшенню чутливості постсинаптичних холінорецепторів лише в самиць. Ефективність такого впливу зменшується зі збільшенням терміну маніфестації патології.

3.Аміногуанідин лише в самиць із цукровим діабетом зменшує ефективність відповіді серця на стимуляцію блукаючого нерва та не має суттєвого впливу на чутливість постсинаптичних холінорецепторів тварин обох статей.

Перспективи подальших досліджень

Полягають у встановленні особливостей метаболізму ацетилхоліну в серці щурів в динаміці розвитку діабетичної кардіоміопатії на тлі модуляторів синтезу оксиду азоту.

Література. 1.Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. - 2003. - Т. 8, № 1. - С.142-145. 2.Кирилюк М.Л. Сучасні клініко-патофізіологічні аспекти цукрового діабету 2 типу / М.Л. Кирилюк, О.Д. Гавловський // Інтегративна антропологія. - 2009. - № 2 (14). - С. 40-44. 3.Литвинова Л.О. Сучасний стан поширеності цукрового діабету серед населення країн Європейського регіону ВООЗ / Л.О. Литвинова, О.Б. Тонковид // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. - 2008. - № 3. - С. 48-52. 4.Тронько М.Д. Епідеміологія цукрового діабету в Україні / М.Д. Тронько, А.Д. Чернобров // Здоров'я України. - 2005. - № 127. - С. 18-20. 5.Хара М.Р., Головач Н.А., Орел Ю.М. Морфометричні критерії пошкодження міокарда щурів різної статі в умовах стрептозотоцинового цукрового діабету на тлі різної активності системи оксиду азоту / М.Р. Хара, Н.А. Головач, Ю.М.Орел // Вісник морфології. - 2014. - № 2. - С. 324-327. 6.Хара М.Р. Вплив кастрації на холінергічні реакції серця щурів різної статі в умовах розвитку адреналінової міокардіодистрофії / М.Р. Хара // Вісн. наук. досл. - 2004. - № 1. - С. 91-93. 7.Хара М.Р. Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на холінергічну регуляцію серця самців і самок щурів до та після гонадектомії / М.Р. Хара, А.М. Дорохіна // Клінічна та експериментальна патологія. - 2010. - Т. 9 , № 3 (33). - С. 109-112. 8.Хара М.Р. Вплив замісної гормонотерапії на метаболізм та холінергічну регуляцію серця гонадектомованих самок за умов адреналінового пошкодження: матеріали конференції "Здобутки клінічної та експериментальної медицини", 17 червня 2010 р., Тернопіль / М.Р. Хара, В.Є. Пелих. - Тернопіль: Укрмедкнига, 2010. - С. 158-159. 9.Autonomic regulation of pacemaker activity: role of heart nitric oxide synthases / A.L. Fellet, A.M. Balaszczyk, C. Arranz [et al.] // Am J. Physiol. Heart Circ. Physiol. - 2006. - V. 291. - P.1246-1254. 10.Herring N. Cholinergic Control of Heart Rate by Nitric Oxyde is Site Specific / N. Herring, E.J.F. Danson, D.J. Paterson // News Physiol. Sci. - 2002. - V. 17, №. 5. - P. 202-208. 11.Endothelial nitric oxide in diabetes mellitus: too much or not enough? / K. Farkas, B. Sarman, G. Jevmendy, A. Samogyi // Diabetes Nutr. Metab. - 2000. - 13 (5). - P. 287-297. 12.Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 / S. Wild, G. Roglic, A. Green [et al.] // Diabetes Care. - 2004. - Vol. 27 №5. - P. 1047-1053. 13.Sears C.E. NO-e-GMP pathway accentuates the decrease in heart rate caused by cardiac vagal nerve stimulation / C.E. Sears, J.K. Choate, D.J. Paterson // J. Appl. Physiol. - 1999. - V. 86. - P. 510-516. 14.Voulgari C. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardac myocytes to current diagnosis and management strategies / C. Voulgari, D. Papadogiannis, N. Tentolouris // Vascular Health and Risk Management. - 2010. - Vol. 6. - P. 883-903.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ СЕРДЦА КРЫС РАЗНОГО ПОЛА ПРИ РАЗВИТИИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ПРИ ИЗМЕНЕННОЙ АКТИВНОСТИ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА

М.Р. Хара, Н.А.Головач

Резюме. В опытах на крысах изучены особенности влияния L-аргинина и аминогуанидина на чувствительность холинорецепторов синусного узла крыс разного пола в условиях стрептозотоцинового сахарного диабета (СД). Сахарный диабет моделировали однократным ведением стрептозотоцина. Активность системы оксида азота изменяли путем ежедневного интраперитонеального введения прекурсора L-аргинина и блокатора аминогуанидина. Чувствительность холинорецепторов оценивали по интенсивности брадикардии, которая возникала при раздражении n.vagus и внутривенном введении ацетилхолина. Было установлено наличие гендерного отличия в способности модуляторов синтеза окиси азота влиять на чувствительность холинорецепторов сердца при развитии СД. Эффективность препаратов проявлялась главным образом на уровне пресинаптического отдела и в меньшей степени - постсинаптического. L-аргінін способствовал увеличению эффективности ответа сердца на стимуляцию блуждающего нерва, особенно у самцов, увеличению чувствительности постсинаптических только у самок. Эффективность такого влияния уменьшалась при увеличении времени манифестации СД. Аминогуанидин только у самок с СД уменьшал реакцию сердца на стимуляцию блуждающего нерва и не влиял на чувствительность постсинаптических холинорецепторов у животных обоего пола.

Ключевые слова: стрептозотоциновый диабет, сердце, чувствительность холинорецепторов, L - аргинин, аминогуанидин, пол.

SENSITIVITY OF HOLINORETSPTORS OF THE HEART IN RATS OF DIFFERENT GENDERS IN STREPTOZOTOCININDUCED DIABETES WITH THE MODIFIED ACTIVITY OF NITROGEN OXIDE SYSTEM

M.R. Khara, N.A.Golovach

Abstract. Using experiments on rats of different sexes,it is studied features of influence of L-arginine and aminoguanidine on the sensitivity of nicotinic acetylcholine sinus receptors under the conditions of streptozotocin induced diabetes (DM). Diabetes mellitus is modeled by a one-time injection of streptozotocin. The activity of nitric oxide was changed daily by intraperitoneal injection of a precursor of L-arginine and aminoguanidine blocker. Cholinergic receptor sensitivity was evaluated based on the intensity of bradycardia that occured during stimulation n.vagus and intravenous injection of acetylcholine. It has been established the existence of gender differences in the ability of nitric oxide synthesis modulators to affect the sensitivity of the nicotinic acetylcholine receptors of the heart with developing diabetes. The effectiveness of the drugs manifested mainly at the level of presynaptic department and to a lesser extent - the postsynaptic department. L-arginin helped increase the effectiveness of the response of the heart to the stimulation of the vagus nerve, especially in males, and increase the sensitivity postsynaptic only in females. The effectiveness of this effect decreases with increasing time of manifestation of diabetes. Only in females with diabetes aminoguanidine reduced the response of the heart to the stimulation of the vagus nerve and did not affect the sensitivity of the postsynaptic nicotinic acetylcholine receptors in animals of both sexes.

Key words: streptozotocin-induced diabetes, heart, sensitivityof cholinergic receptors, L-arginine, aminoguanidine, sex.

Ternopil National Pedagogical University named after V. Hnatyuk1,
Ternopil State Medical University named after I. Horbachevskyy2, Ukraine

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.168-172.
Надійшла до редакції 01.03.2015
Рецензент – проф. С.С. Ткачук
© М.Р. Хара, Н.А. Головач, 2015

УДК 612.46 : 612.017.2 : 612.825.33

В.Г. Хоменко

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ХРОНОРИТМІЧНІ ПЕРЕБУДОВИ ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

Ключові слова: *хроноритми, іммобілізаційний стрес, функції нирок.*

Резюме. *У статті наведено результати експериментальних досліджень щодо з'ясування впливу іммобілізаційного стресу на хроноперіодичні перебудови функцій нирок білих щурів. При моделюванні одногодинного іммобілізаційного стресу на тлі фізіологічної функції шишкоподібної залози виявлено значні зміни хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок щодо інтактних тварин.*

Вступ

На даний час загальновідомо, що стрес - це одна з основних причин розладів функцій органів, різних хвороб, зниження опірності організму до інфекцій. Однак наслідки стресу зумовлені не стільки стресорними чинниками, скільки відношенням до них організму, його початковим станом [2, 3, 5].

Досліджено, що дія іммобілізаційного стресу призводить у тварин із первинним експериментальним ураженням печінки різної етіології до суттєвих морфофункціональних змін тимуса, що, у свою чергу, зумовлює порушення клітинної ланки імунітету [4, 6, 7].

Стрес є попередником розвитку адаптативних реакцій і функціональних порушень [1, 3]. У результаті цього виникає відповідь адаптаційно-компенсаторних систем організму з розвитком стабілізації основних гомеостатичних параметрів, які функціонують у більш високому і напруженому режимі [2, 5, 7]. Доведено, що при довготривалій та сильній дії шкідливих чинників, стресова реакція може стати патологічною для організму та основою розвитку різних захворювань [1, 2, 6].

Мета дослідження

З'ясувати хроноритмічні перебудови екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок за умов іммобілізаційного стресу.

Матеріал і методи

Експериментальні дослідження проведено на 38 статевозрілих білих щурах-самцях масою 150-180 г. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі, яких утримували за умов звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т) протягом 7 діб за умов 1-годинного іммобілізаційного стресу в спеціальних клітках-пеналах. Через кожних 6 годин (8.00, 14.00, 20.00 і 02.00 год) наприкінці експерименту тваринам проводили 5% водне навантаження підігрітою до кімнатної температури водогінною водою і досліджували функцію нирок за умов форсованого діурезу. На 14-ту добу експерименту досліджували хроноритми екскреторної, іонорегулювальної і кислоторегулювальної функцій нирок.

Експериментальні дослідження здійснювали згідно з міжнародними принципами Європейської конвенції про захист хребетних тварин (Страсбург, 1985).

Обговорення результатів дослідження

Хроноритмічна організація екскреторної функції нирок порушувалася під впливом іммобілізаційного стресу. Мезор діурезу впродовж періоду дослідження нижчий від контролю в 1,5 раза. Акрофаза та батифаза ритму не зміщувалися. Амплітуда ритму дещо збільшувалася щодо контролю. Зміни діурезу зумовлені порушенням фільтраційної здатності нирок.

Швидкість клубочкової фільтрації впродовж доби вірогідно знижувалася о 20.00 год (рис. 1) щодо тварин, які перебували за умов фізіологічної функції шишкоподібної залози. Зміщення фазової структури ритму не виявлено. Мезор показника вірогідно знижувався порівняно з інтактними тваринами, а амплітуда залишалася сталою.

Концентрація іонів калію в сечі вірогідно збільшувалася о 20.00 год у дослідної групи тварин, якій створювали іммобілізаційний стрес. Екскреція іонів калію вірогідно зменшувалася о 14.00 год та о 20.00 год доби. Зміни ультрафільтрації віддзеркалились і на концентрації креатиніну в плазмі крові. Акрофаза ритму креатиніну співпадала з контролем і припадала на 02.00 год, а батифаза зміщувалася з 20.00 год на 14.00 год. Мезор та амплітуда залишилися незмінними.

Динаміка змін відносної реабсорбції води вказувала на збереження тубулогломерулярного балансу. Вірогідно збільшувався мезор показника

© В.Г. Хоменко, 2015

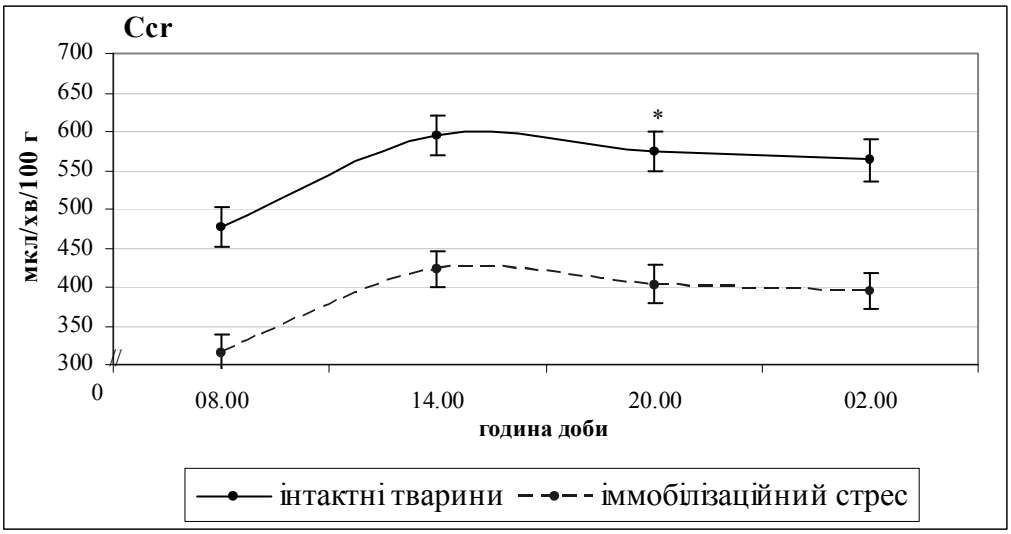

Рис. 1. Швидкість клубочкової фільтрації нирок при дії іммобілізаційного стресу впродовж доби (* - p 0,05)

порівняно з контролем. Зменшувалася амплітуда стосовно величин інтактних тварин. Архітектоніка ритму інвертована щодо контрольних хронограм (рис. 2). Відмічено істотні зміни хроноритмів екскреції білка. Впродовж доби рівень показника перевищував контрольні величини. Вірогідне збільшення екскреції білка реєстрували о 14.00 год і 20.00 год (p 0,05). Хоча амплітуда ритму залишалася подібною до такої в інтактних тварин, а акрофаза ритму екскреції білка припадала на 02.00 год (p 0,01) доби. Утримування тварин за умов іммобілізаційного стресу викликало вірогідне зростання концентрації білка в сечі у всіх періодах спостереження. Середній рівень показника збільшувався майже вдвічі стосовно даних у контрольної групи тварин впродовж доби. Значно зростала амплітуда ритму.

Хроноритмічні перебудови іонорегулювальної функції нирок проявлялися значним зростанням натрійурезу. Середнє значення концентрації іонів натрію в сечі дослідної групи протягом доби зростало майже вдвічі щодо показників інтактних тварин, що зумовлено підвищенням екскреції вказаного катіона.

Архітектоніка ритму екскреції іонів натрію мала синфазний характер щодо контрольних хро-

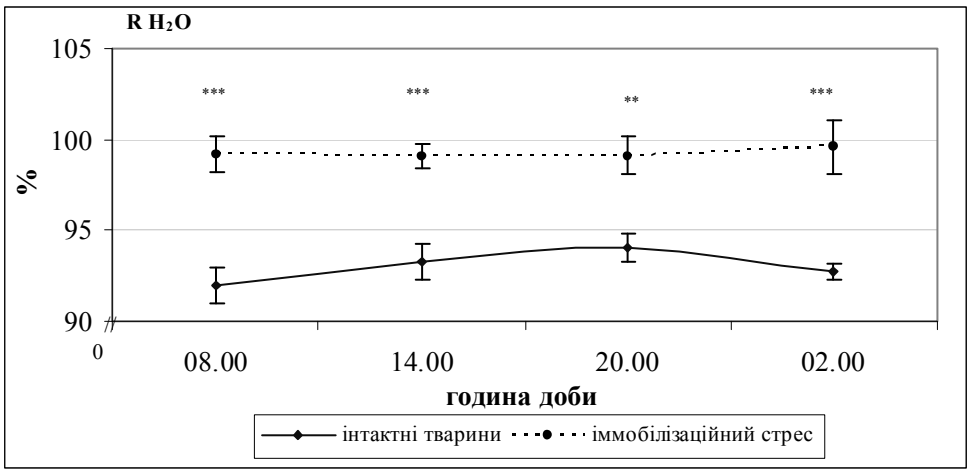

Рис. 2. Архітектоніка ритму відносної реабсорбції води у тварин при дії іммобілізаційного стресу (- p 0,01; *** - p 0,001)**

нограм (рис. 3). Акрофазу реєстрували о 08.00 год, а батифазу - о 20.00 год. Мезор і амплітуда суттєво не відрізнялися від контрольних величин.

У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату мезор екскреції даного катіона збільшувався в дослідної групи тварин, а амплітуда навпаки - знижувалася.

Фільтраційна фракція іонів натрію вірогідно знижувалася впродовж доби. Мінімальні значення цього показника реєстрували о 20.00 год, акрофазу виявляли о 08.00 год. Мезор ритму удвічі нижчий, ніж у контролі. Фазова структура ритму істотно не відрізнялася від контрольних хронограм. Середньодобові рівні ритмів абсо-

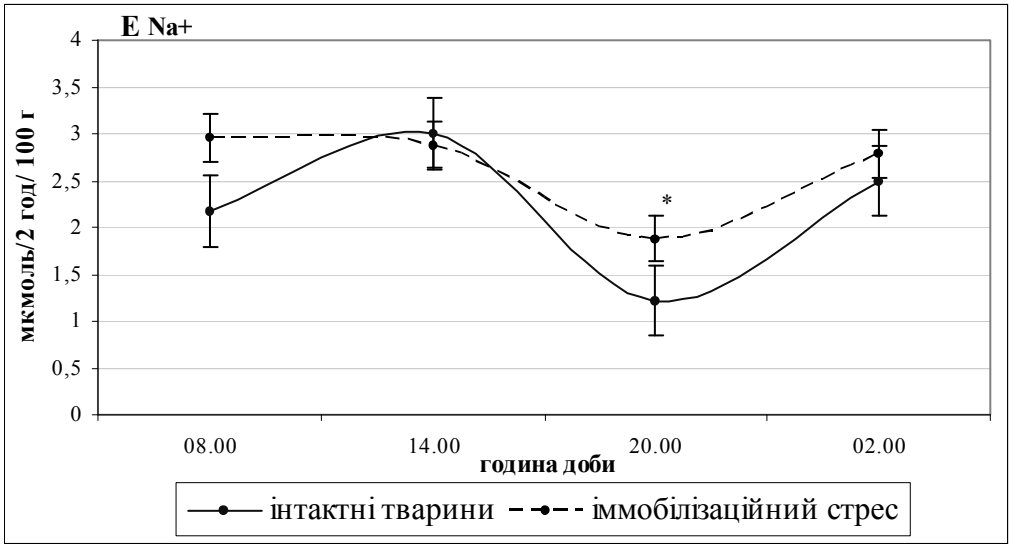

Рис. 3. Архітектоніка ритму екскреції іонів натрію у тварин, яким моделювали іммобілізаційний стрес (* - p 0,05)

лютної і відносної реабсорбції нижчі, ніж у контролі.

Підвищення натрійурезу в умовах іммобілізаційного стресу призводило до порушень натрій/калієвого коефіцієнта. Середній рівень показника в 1,5 раза перевищував такий в інтактних щурів, амплітуда ритму зменшувалася.

Значного зростання набував показник концентраційного індексу іонів натрію. Мезор майже втричі перевищував величини контролю, амплітуда вірогідних змін не зазнавала.

Проксимальний транспорт іонів натрію вірогідно знижувався майже в усі періоди дослідження. Акрофаза зміщувалася з 14.00 на 08.00 год, а батифазу, як і в контролі, реєстрували о 20.00 год. Архітектоніка ритму дещо інвертована щодо контрольних хронограм (рис. 4). Мезор знижувався вдвічі, а амплітуда навпаки збільшувалася щодо показників інтактних тварин.

У перерахунку на 100 мкл клубочкового

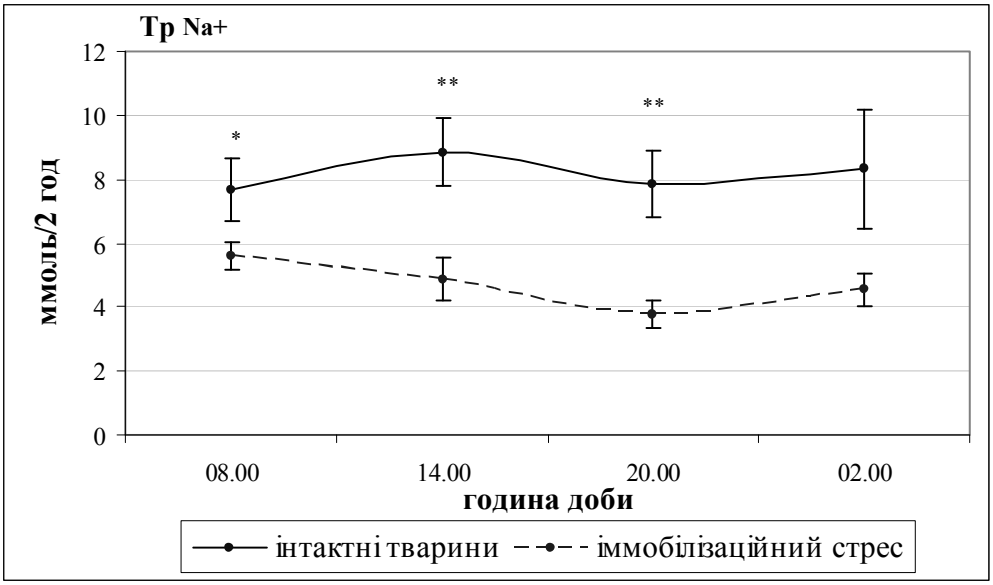

Рис. 4. Добова динаміка проксимального транспорту іонів натрію у тварин, які зазнали іммобілізаційного стресу (- p 0,01; * - p 0,05)**

фільтрату середній рівень показника проксимального транспорту іонів натрію нижчий, а дистального транспорту іонів натрію майже вдвічі вищий від контрольних величин (рис. 5). Водночас вірогідно підвищувалася амплітуда проксимального транспорту іонів натрію в 2,5 раза щодо показників інтактних тварин.

Перебування тварин в умовах одногодинного іммобілізаційного стресу віддзеркалилось і на параметрах кислоторегулювальної функції нирок.

Зниження екскреції іонів водню (рис. 6) на тлі підвищення екскреції іонів натрію свідчило про гальмування роботи натрій-водневого антипорту.

Вірогідних змін середнього значення pH сечі

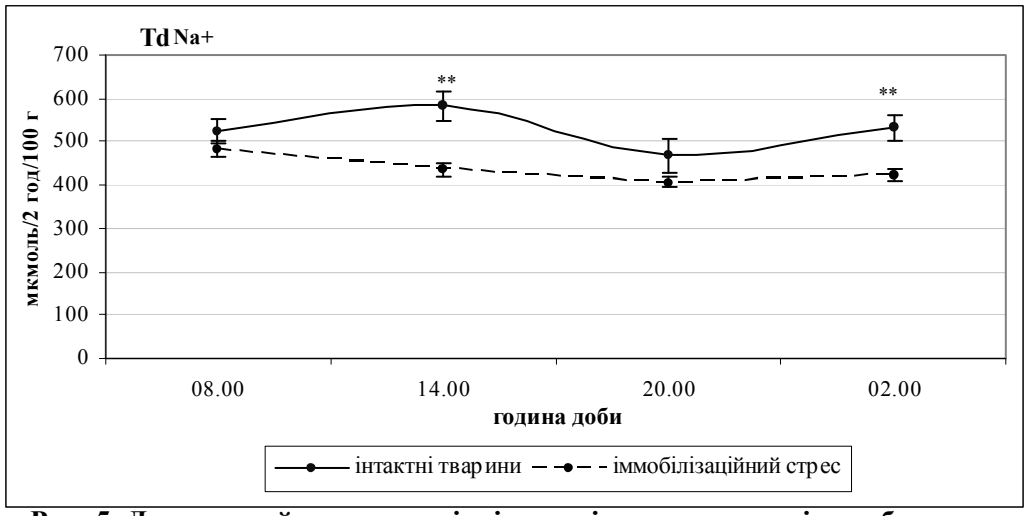

Рис. 5. Дистальний транспорт іонів натрію у тварин, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу (- p 0,01)**

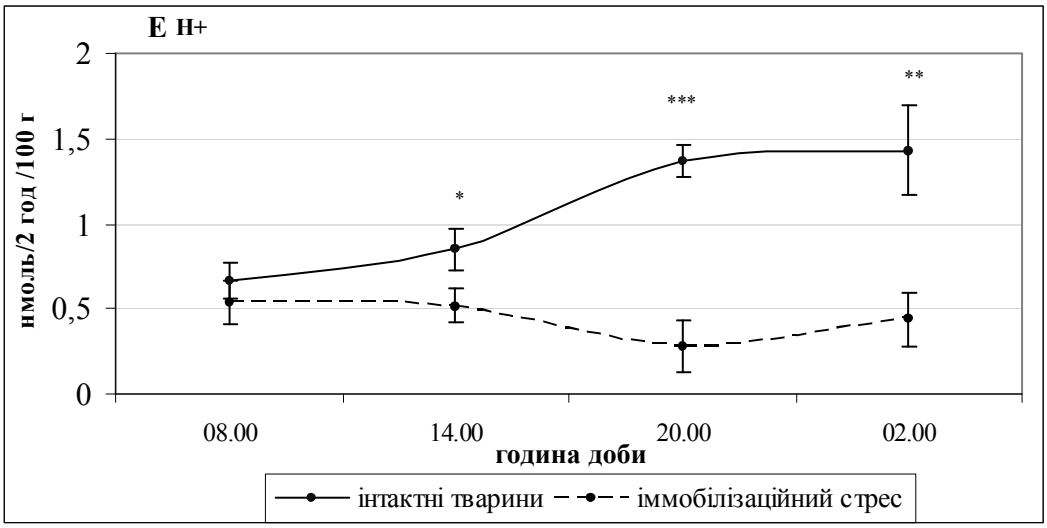

Рис. 6. Циркадіанні зміни екскреції іонів водню внаслідок іммобілізаційного стресу впродовж періоду дослідження (* - p 0,001; ** - p 0,01; * - p 0,05)**

не реєстрували, однак порушувалася фазова структура ритму (рис. 7).

Архітектоніка ритму екскреції кислот, що тит-руються, зазнавала змін щодо контрольних хронограм. Вірогідно зростали показники о 08.00 год та о 02.00 год доби. Батифаза припадала на 14.00

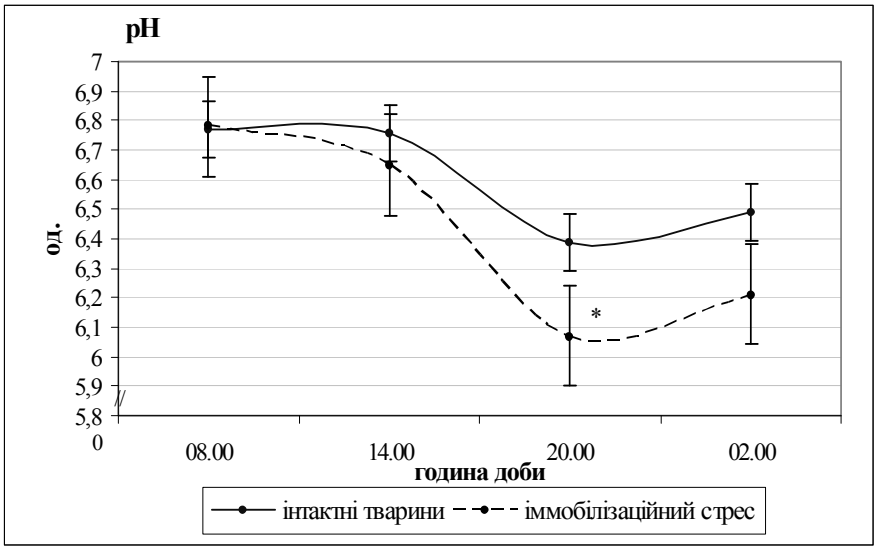

Рис. 7. Коливання ритму pH сечі у тварин, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу впродовж періоду дослідження (* - p 0,05)

год. Мезор залишався незмінним, але амплітуда значно перевищувала контрольні показники.

У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату екскреція кислот, що титруються, упродовж доби вірогідно збільшувалася щодо інтактних тварин.

Спостереження свідчать і про зростання середнього значення екскреції аміаку в перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату, яке майже вдвічі перевищувало контрольні величини.

Таким чином, моделювання одногодинного іммобілізаційного стресу на тлі фізіологічної функції шишкоподібної залози викликало значні зміни хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок щодо інтактних тварин.

Висновок

За умов 1-годинного іммобілізаційного стресу гальмувалася швидкість клубочкової фільтрації на тлі сталої амплітуди ритму, порушувалася фазова структура ритму концентрації білка в сечі, мезор проксимального транспорту іонів натрію вірогідно знижувався порівняно з контролем, середньодобовий показник екскреції аміаку зростав щодо інтактних тварин з порушенням фазової структури ритму порівняно з контрольними хронограмами.

Перспективи подальших досліджень

У подальшому плануємо досліджувати стрес-індуковані морфо-функціональні та біохімічні зміни структур хроноперіодичної і гепато-ренальної систем у ссавців.

Література. 1. Остапчук В. Г. Вплив іммобілізаційного стресу на хроноритмологічні особливості кислотовидільної функції у тварин / В. Г. Остапчук, В. Г. Висоцька, В. М. Магаляс // Молодь - медицині майбутнього : міжнар. студ. наук. конф., 26-27 квіт. 2007 р. : тези доп. - Одеса : Одес. держ. мед. ун-т., 2007. - С. 38-39. 2. Пішак В. П. Характеристика циркадіанних перебудов функцій нирок за умов іммобілізаційного стресу / В. П. Пішак, Н. М. Шумко // Медичні перспективи. - 2004. - Т. IX, № 4. - С. 4-8. 3. Шумко Н. М. Роль шишкоподібної залози в регуляції хроноритмів діяльності нирок за умов іммобілізаційного стресу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / Н. М. Шумко : Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського. - Тернопіль, 2006. - 20 с. 4. Шумко Н. М. Корекція порушень екскреторної функції нирок, викликаних іммобілізаційним стресом / Н. М. Шумко, М. І. Милованова, Ю. М. Вепрюк, Б. І. Шумко // Хист. - 2006. - Вип.8. - С. 245-246. 5. Acupressure on the extra 1 acupoint: the effect on bispectral index, serum melatonin, plasma beta-endorphin, and stress / A. Fassoulaki, A. Paraskeva, G. Kostopanagiotou [et al.] // Anesth. Analg. - 2007. - Vol. 104, N 2. - P. 312-317. 6. Agarwal R. Cronic kidney disease is associated with oxidative stress independent of hypertension / R. Agarwal // Clin. Nephrol. - 2004. - Vol. 61, № 6. - P. 377-383. 7. Circadian rhythm of melatonin and prostaglandin in modulation of stress-induced gastric mucosal lesions in rats / K. Kato, I. Murai, S. Asai [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. - 2002. - № 16. - P. 29-34.

ХРОНОРИТМИЧЕСКИЕ ПЕРЕСТРОЙКИ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК ПОД ДЕЙСТВИЕМ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА

В. Г. Хоменко

Резюме. В статье наведены результаты экспериментальных исследований, касающиеся действия иммобилизационного стресса на хронопериодичные перестройки функций почек белых крыс. При моделировании одночасового иммобилизационного стресса на фоне физиологической функции шишковидной железы обнаружены значительные изменения хроноритмов экскреторной, ионорегулирующей и кислоторегулирующей функций почек в сравнении с интактными животными.

Ключевые слова: хроноритмы, иммобилизационный стресс, функции почек.

CHRONORHYTHMICAL REARRANGEMENTS OF THE RENAL FUNCTION UNDER THE INFLUENCE OF IMMOBILIZATION STRESS

V. G. Khomenko

Abstract. The article contains the results of experimental research concerning immobilization stress influence on chronoperiodicity changes of kidney function of white rats. At one hour immobilization stress modeling against a background of physiological function of the pineal gland significant changes in chronorhythms of excretory, ionregulatory and acidregulatoty kidney function in comparison with intact animals have been revealed.

Key words: chronorhythms, immobilization stress, renal function.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.173-177.

Надійшла до редакції 10.02.2015
Рецензент – проф. Ю.Є. Роговий
© В.Г. Хоменко, 2015

УДК 616.24-007.272:616.37-002]-036.1-005.1-08:612.398

О.С. Хухліна,

О.О. Урсул,

В.С. Смандич

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ІНТЕНСИВНІСТЬ ЕНДОТОКСИКОЗУ, ПРОТЕОЛІЗУ ТА СТАН ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНОЇ ЛАНКИ ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОБСТРУКТИВНОМУ ЗАХВОРЮВАННІ ЛЕГЕНЬ ЗА КОМОРБІДНОСТІ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, хронічний панкреатит, нітрозитивний стрес, ендотоксикоз, протеоліз, фібриноліз.*

Резюме. *У результаті обстеження 30 хворих із коморбідним перебігом хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та хронічного панкреатиту (ХП) встановлено роль ендотоксикозу та нітрозитивного стресу у механізмах їх взаємообтяження із накопиченням середньомолекулярних пептидів, нітритів/нітратів у системному кровообігу. Особливостями порушень протеїназо-інгібіторної системи у хворих на ХОЗЛ із ХП є збільшення інтенсивності лізису низько- та високомолекулярних білків та зниження колагенолітичної активності крові на тлі істотного дисбалансу активності плазмових інгібіторів протеїназ. Встановлене пригнічення активності чинників протизгортувальної системи та ферментативного, Хагеман-залежного фібринолізу вказує на формування в пацієнтів з ХОЗЛ із супровідним ХП гіперкоагуляційного синдрому.*

Вступ

За даними ВООЗ у світі зареєстровано понад 210 млн. пацієнтів, що страждають на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), а, згідно зі звітом Глобальної Ініціативи з Хронічного Обструктивного Захворювання Легень (GOLD 2011), дана патологія займає четверте місце серед провідних причин смерті в світі [5, 1]. В Україні на захворювання бронхо-легеневої системи страждає понад 7,4 млн. дорослого населення, при цьому на долю ХОЗЛ припадає близько 1,2 млн. випадків [1, 2]. Досить часто ми спостерігаємо коморбідний перебіг ХОЗЛ та хронічного панкреатиту (ХП), що зумовлена наявністю ряду патогенетичних механізмів взаємообтяження [3, 6]. Можна припустити, що коморбідний перебіг ХОЗЛ та ХП може посилити клінічну симптоматику обох захворювань і призвести до частого рецидивування паталогічного процесу внаслідок зростання інтенсивності ендогенної інтоксикації, у т.ч. нітрозитивного стресу, змін інтенсивності протеолізу високо- та низькомолекулярних білків плазми крові та стану факторів гемокоагуляційної ланки гомеостазу.

Мета дослідження

Встановити особливості гемокоагуляційної та протеолітичної ланок гомеостазу при хронічному обструктивному захворюванні легень за коморбідності з хронічним панкреатитом.

© О.С. Хухліна, О.О. Урсул, В.С. Смандич, 2015

Матеріал і методи

Обстежено 124 хворих, серед яких було 34 хворих на ХОЗЛ (GOLD 1-2, B) з ізольованим перебігом (1-ша група), 30 хворих на ХОЗЛ (GOLD 1-2, B) із супровідним ХП у фазі загострення (2-га група), 30 хворих на ХП з ізольованим перебігом (3-тя група). Середній вік хворих становив 43,4±5,27 років. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (ПЗО) відповідного віку та статі.

Для дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) проводилася комп'ютерна спірографія на спірографі "Microlab-3300" ("Sensor - Medics", Нідерланди) у спокої з подальшим комп'ютерним аналізом отриманих результатів. Для вивчення зворотності бронхіальної прохідності використовували інгаляційні проби з бронхолітиками - β - адреноміметиком (сальбутамол) та холінолітиком (іпратропіуму бромід). Результати спірографічного обстеження оцінювали у вигляді відсоткового значення від належних величин.

Інтенсивність ендотоксикозу вивчали за вмістом у крові середньомолекулярних пептидів (СМП) за методом Н.І. Габріелян, сорбційною здатністю еритроцитів (СЗЕ) за А.А. Тогайбаєвим із співав. [4]. Інтенсивність нітрозитивного стресу вивчали за вмістом у крові стабільних метаболітів монооксиду нітрогену (NO) (нітритів, нітратів) за методом L.C. Greeniз співав. [7]. Загальний коагуляційний потенціал крові (протромбіновий час (ПТЧ)), сумарну фібринолітичну ак-

тивність плазми (СФА), потенційну активність плазміногену (ПАП), рівень фібриногену (Ф) в плазмі крові, активність антитромбіну III (АТ III), активність XIII фактора вивчали за допомогою наборів реактивів фірми "ДанишLtd" (м.Львів) за методиками Н. Тіца. [4]. З використанням реактивів цієї ж фірми вивчали стан ферментативного (ФФА) та неферментативного фібринолізу (НФА) у плазмі крові. Протеолітичну активність крові вивчали використовуючи інтенсивність лізису азоальбуміну (ІЛАА), азоказеїну (ІЛАК) та азоколу (КЛА) з використанням реактивів фірми "ДанишLtd" (Львів). Статистична обробка матеріалу проводилась із використанням сучасних методів варіаційної статистики.

Обговорення результатів дослідження

Спірографічні показники, що відображають функцію зовнішнього дихання (ФЗД) обстежених пацієнтів із ХОЗЛ (GOLD 1-2, B) та супровідними ХП наведені на табл. Отримані дані дослідження швидкісних показників ФЗД відповідають стадії ХОЗЛ (GOLD 1-2, B) : зниження ОФВ1 у межах 50-80% від належних показників. Водночас, прослідковується певна закономірність зниження ОФВ1. Зокрема, у пацієнтів із ХОЗЛ середній постбронходилятаційний (ПБД) показник ОФВ1 знаходився на рівні 75,3% від належної величини і відрізнявся від показника у ПЗО в 1,2 раз ($p<0,05$), у хворих із ХОЗЛ та ХП показник ПБД ОФВ1 вірогідно відрізнявся від попереднього та ПЗО (у 1,4 раз, $p<0,05$) і знаходився на рівні 66,3% від належних величин. Водночас, у хворих з ізольованим перебігом ХП показник ОФВ1 відрізнявся від ПЗО на 1,1% ($p<0,05$). Отже, можна зробити попередній висновок, що ХП також робить свій внесок у розвиток бронхообструктивного синдрому (БОС), а максимальні показники зниження ОФВ1 відносно належних величин спостерігаються в пацієнтів із коморбідним перебігом ХОЗЛ та ХП.

Результати дослідження ЖЄЛ у хворих із поєднаним перебігом ХОЗЛ та ХП вказують на вірогідне зниження показника у пацієнтів 2-ї групи - відповідно на 1,2% ($p<0,05$), у пацієнтів 1-ї та 3-ї груп показник лише мав тенденцію до зниження. Оскільки показник ЖЄЛ у цілому по групі змінювався у межах 80-90% - наявність у цих хворих рестриктивного (обмежувального) типу легеневої недостатності ми виключаємо, але вірогідне зниження ЖЄЛ у хворих на ХП за коморбідності з ХОЗЛ порівняння з середнім показ-

Таблиця

Показники функції зовнішнього дихання, інтенсивності фібринолізу, протеолізу та ендогенної інтоксикації у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та хронічний панкреатит (M±m)

Показники	ПЗО, n=30	ХОЗЛ (група1), n=34	ХОЗЛ ізХП (група2), n=30	ХП, (група3) n=30
$ОФВ_1$ (до інгаляції с.), %	92,4±1,65	75,3±1,15*	66,3±1,31 */**	83,7±1,23 */**/***/#
ЖЄЛ, %	90,3±1,54	88,0±1,23	82,2±1,19 */**	85,2±1,62 **/***/#
$ОФВ_1$ (після інгаляції с.), %	95,2±1,23	84,4±1,12*	70,5±2,28 */**	86,9±1,23 */**/***/#
Лізис АА, Е440/мл×год	2,41±0,018	3,02±0,012*	3,82±0,027 */**	3,96±0,015*/**/ ***/#
Лізис азоколу, Е440/мл×год	0,84±0,016	0,78±0,003 *	0,73±0,004 */**	0,99±0,003 */**/***/#
АТІІІ, %	95,50±2,01	79,82±2,132*	74,23±3,257*	69,63±3,267*
СФА, Е440/мл/год	1,68±0,022	1,47±0,011*	1,48±0,007*	1,57±0,004 */**/***/#
СМП 254, у.о./л	0,24±0,002	0,26±0,003*	0,33±0,002 */**	0,29±0,001 */**/***/#
Нітрити/нітрати мкмоль/л	20,52±1,225	39,73±3,412*	43,32±2,361 *	29,72±1,418 */**/***/#

Примітка:

1.* - різниця вірогідна у порівнянні з показником у ПЗО ($p<0,05$);

2.** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ ($p< 0,05$

3.*** - різниця вірогідна у порівнянні з показником у хворих на ХОЗЛ ізХП ($p<0,05$).

ником у ПЗО можемо пояснити явищем мальдігестії із симптомом метеоризму, внаслідок чого об'єктивно спостерігався симптом високого стояння купола діафрагми, а дослідження ФЗД вказує на обмеження респіраторної площі альвеол у базальних відділах легень.

Істотну роль у розвитку бронхіту відіграє система нейтрофільних гранулоцитів, факторами агресії яких, крім респіраторного вибуху із генерацією АФК із подальшою інтенсифікацією оксидативного стресу, як показали наші попередні дані, є активація нітрозитивного стресу (НС), наростаюча метаболічна інтоксикація, а також лібрація протеїназ, активних у відношенні білкових субстратів. Свідченням активації НС при ХОЗЛ є зростання вмісту нітритів/нітратів у крові, що перевищило показник у ПЗО в 1,9 раз ($p<0,05$), однак за умов коморбідності з ХП даний показник зріс відповідно у 2-й групі - у 2,1 раз ($p<0,05$), залишаючись незначно підвищеним у 3-й групі хворих - у 1,4 раз ($p<0,05$). Таким чином, вища інтенсивність НС прослідковується завдяки ХОЗЛ.

Інтенсивність процесів плазмового протеолізу за умов запалення має тенденцію до зростання при різноманітній патології внутрішніх органів і контролюється низкою тканинних та плазмових інгібіторів протеїназ (α2-макроглобулін, α1-інгібітор протеїназ, антитромбін ІІІ тощо). Дисбаланс цих систем може призвести до переважання процесів катаболізму протеїнів, які виконують структурні (компоненти клітинних мембран, коагуляційний гемостаз) та транспортні функції, що також є потужним ушкоджувальним фактором. Аналіз результатів дослідження свідчить про те, що в усіх хворих на ХОЗЛ було встановлено підвищення інтенсивності лізису низькомолекулярних білків ($p<0,05$), водночас у хворих 1-ї групи ІЛАА перевищувала показник у ПЗО в 1,3 раз, 2-ї та 3-ї груп - в 1,6 раз. Максимальні показники активації системного протеолізу були зареєстровані у хворих на ХОЗЛ із супровідними ХП, мінімальні у пацієнтів з ізольованим перебігом ХОЗЛ. Тобто, активація протеолітичної активності плазми внаслідок запального процесу в ПЗ є предиктором прогресування ХОЗЛ за даної коморбідності. Поряд із цим, у хворих на ХОЗЛ із ХП було встановлено більш істотне підвищення інтенсивності необмеженого протеолізу високомолекулярних білків (ІЛАК) ($p1-3<0,05$).

Привертали увагу зміни показника інтенсивності лізису азоколу: у хворих 3-ї групи показник зростав відносно ПЗО на 1,18% ($p<0,05$), а у 1-2-й групах знижувався - відповідно на 1,08%, 1,15% ($p1-3<0,05$) із наявністю вірогідної міжгрупової різниці ($p<0,05$). Таким чином, інтенсивність протеолітичної деградації колагену в крові хворих на ХП виявилася вірогідно вищою, ніж у пацієнтів з ХОЗЛ та за умов комор- бідності ХОЗЛ з ХП. Знижена активність колагенолізу може сприяти прогресуванню пневмосклерозу у хворих на ХОЗЛ, а також - фіброзуванню ПЗ (підшлункової залози).

Активацію системного протеолізу в цілому у хворих на ХП на тлі ХОЗЛ підтверджують також зміни активності одного із факторів протеїнозо-інгібіторної системи - АТ ІІІ, активність якого у хворих 3-ї групи була зниженою відносно норми на 27,1%, тобто мала мінімальне значення, у той час як у хворих 1-ї групи спостерігалося зниження активності АТІІІ на 16,4%, 2-ї групи - на 22,3% (табл.). Зниження інтенсивності колагенолізу у хворих 1-2 груп сприяє розвитку дифузного фіброзування легеневої тканини у відповідь на хронічне запалення. Водночас, незбалансоване зростання інтенсивності протеолізу за умов зниження експресії його інгібіторів у хворих на ХОЗЛ із ХП призводить до прогресуючої деструкції клітинних мембран альвеолоцитів, ацинарного епітелію ПЗ та епітелію слизових оболонок бронхів, прискорення їх апоптозу та розвитку десквамації, атрофічних змін, метаплазії тощо. Вище зазначені фактори є активними індукторами як запалення, так і процесів формування пневмофіброзу та фіброзу ПЗ.

Дослідження фібринолітичної активності крові показало, що СФА плазми крові у хворих усіх груп вірогідно нижча від контрольних показників: у 1-й групі - на 12,5%, 2-й групі - на 11,9%, 3-й групі - на 10,0% ($p1-3<0,05$) із наявністю вірогідної між групової різниці ($p<0,05$). Гальмування СФА відбувались за рахунок зниження ФФА ($p1-3<0,05$). Водночас, НФА у хворих усіх груп компенсаторно зростала, прощо свідчить збільшення показника НФА порівняні з групою ПЗО ($p1-3<0,05$). Водночас, мало місце вірогідне зниження активності Хагеман-залежного фібринолізу: у 1-й групі - у 1,6 раза, у 2-й групі - в 1,7 раза, у 3 групі - у 1,4 раза ($p1-3<0,05$) у порівнянні з ПЗО з відсутністю вірогідної між групової різниці ($p>0,05$). Активність фібринстабілізувального фактора у хворих 1-ї групи знижувалась на 23,1%, у 2-й групі - на 27,7%, у 3-й групі - на 15,7% ($p1-3<0,05$), що свідчить про порушення посткоагуляційної фази згортання крові. У хворих на ХОЗЛ із супровідним ХП було встановлено вірогідне зниження ПАП: у хворих 1-ї групи - на 23,9%, хворих 2-ї групи - на 40,0%, та 3-ї групи - на 35,0% відповідно ($p1-3<0,05$). Результати дослідження чинників протиз-

сідаючої та фібринолітичної систем вказують на формування у пацієнтів з ХОЗЛ із супровідними ХП гіперкоагуляційного синдрому. Наслідком значної активації гемокоагуляції на тлі пригнічення СФА є місцеве згортання крові в дрібних судинах легень. Основне призначення Хагеман-залежного фібринолізу полягає в "очищенні" циркуляторного русла від фібринових загустків, що утворюються за цих умов. У наших дослідженнях виявлене зниження швидкості Хагеман-залежного фібринолізу, що є ймовірною причиною компенсаторної активації НФА. Сповільнення кровообігу в легенях за рахунок утворення мікротромбів у мікроциркуляторному руслі сприяє поглибленню гіпоксії, утворенню активних форм кисню та вільних радикалів нітрогену із наступним ушкодженням клітинних мембран і замиканню "порочного" кола патогенезу прогресування ХОЗЛ та ХП.

Висновки

1.У патогенезі ХОЗЛ та ХП важливу роль відіграє нітрозитивний стрес із накопиченням нітритів/нітратів, середньомолекулярних пептидів у системному кровообігу, інтенсивність яких зростає за умов їх коморбідності.

2.Особливостями порушень протеїназо-інгібіторної системи у хворих на ХОЗЛ із супровідним ХП є збільшення інтенсивності лізису низько- та високомолекулярних білків та зниження колагенолітичної активності крові на тлі істотного дисбалансу активності плазмових інгібіторів протеїназ.

3. Встановлене пригнічення активності чинників протизсідаючої системи та ферментативного, Хагеман-залежного фібринолізу вказує на формування в пацієнтів з ХОЗЛ із супровідним ХП гіперкоагуляційного синдрому.

Перспектива подальших досліджень.

Розробка ефективних схем фармакологічної корекції встановлених ланок патогенезу прогресування ХОЗЛ та ХП.

Література. 1. Перцева Т.А. Епидемиология и диагностика хронического обструктивного заболевания легких / Т.А. Перцева // Укр. пульмонол. ж. - 2014. - №2. - с. 20. 2. Фещенко Ю.И. Хроническое обструктивное заболевание легких - актуальная медико-социальная проблема / Ю.И. Фещенко // Укр. Пульмонол. ж. - 2011. - №2. - с. 6. 3.BarnesP.J. Systemic manifestations and comorbidities of COPD / P.J. Barnes, B.R. Celli // Eur. Respir. J. - 2009. - Vol. 33. - P. 1165-1185. 4.Cho Y.S. The role of oxidative stress in the pathogenesis of COPD / Y.S. Cho, H.B. Moon // Allergy Asthma Immunol. Res.- 2010.- Vol.2, №3.- P.183-187. 5.From the Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD / Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) 2011. Available from: http: // www. goldcopd.org. 6.Kersul A.L. Molecular mechanisms of inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / A.L. Kersul // Arch. Bronconeumo. - 2011. - Vol. 47. - P. 176-183. 7.Rahman I. Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases / I. Rahman, S.K. Biswas, A. Kode // Eur. J. Pharmacol.- 2006.- Vol.533, №1-3.- P.222-239. 8.Wouters T. Systemic inflammation in Asthma and COPD / T. Wouters, K. Reynaezt // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2009. - Vol. 6. - P. 638-647.

ИНТЕНСИВНОСТЬ ЭНДОТОКСИКОЗА, ПРОТЕОЛИЗА И СОСТОЯНИЕ ГЕМОКОАГУЛЯЦИОНОГО ЗВЕНА ГОМЕОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ОБСТРУКТИВНОМ ЗАБОЛЕВАНИИ ЛЕГКИХ ПРИ КОМОРБИДНОСТИ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

А.С. Хухлина, О.А. Урсул, В.С. Смандич

Резюме. В результате обследования 30 больных с коморбидным течением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) и хронического панкреатита (ХП), установлена роль эндотоксикоза и нитрозитивного стреса в механизмах их взаимоотягощения с накоплением среднемолекулярных пептидов, нитритов / нитратов в системном кровообращения. Особенностями нарушений протеиназ-ингибиторной системы у больных ХОБЛ с ХП является увеличение интенсивности лизиса низко- и высокомолекулярных белков и снижение колагенолитической активности крови на фоне существенного дисбаланса активности плазменных ингибиторов протеиназ. Установлено подавление активности факторов противсвертывающей системы и ферментативного, Хагеман-зависимого фибринолиза указывает на формирование у пациентов с ХОБЛ с сопроводительным ХП гиперкоагуляционого синдрома.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, хронический панкреатит, нитрозитивний стресс, ендотоксикоз, протеолиз, фибринолиз.

INTENSITY OF ENDOTOXICOSIS, PROTEOLYSIS AND CONDITION OF HOMEOSTASIS HEMOCOAGULATION CHAIN IN CASE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITH COMORBID CHRONIC PANCREATITIS

O.S. Khukhlina, O.O. Ursul, V.S. Smandych

Abstract. Examination of 30 patients with comorbid course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and chronic pancreatitis (CP) resulted in the detection of the role of endotoxicosis and nitrose stress in the mechanisms of their intercomplication with accumulation of average molecular peptides, nitrites/nitrates in the systemic blood circulation. Characteristic disorders of the proteinase-inhibition system in patients with COPD and CPO are increased intensity of low and high molecular proteinolysis and reduction of the blood collagenolytic activity against considerable imbalance of proteinase plasma inhibitors activity. Inhibition of the anticoagulation system factors and enzymatic Hagemann-dependant fibrinolysis found are indicative of the formation hypercoagulation syndrome in patients with COPD and comorbid CP.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, chronic pancreatitis, nitrosative stress, endotoxicosis, proteolysis, fibrunolysis.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.178-181.

Надійшла до редакції 21.02.2015
Рецензент – проф. Л.Д.Тодоріко
© О.С. Хухліна, О.О. Урсул, В.С. Смандич, 2015

УДК 616.344-089.86-031:611.349.018

О.В. Чорний,

О.І. Іващук,

І.С. Давиденко,

В.Ю. Бодяка

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ГІСТОМОРФОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ІЛЕОТРАНСВЕРЗОАНАСТОМОЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Ключові слова: *ілеотрансверзоанастомоз, ентероцити, келихоподібні клітини.*

Резюме. *У даній статті гістоморфологічно обґрунтовано переваги запропонованого кінцебокового ілеотрансверзоанастомозу в плані порівняно кращого перебігу компенсаторних процесів та швидкого відновлення нормальної функціональної здатності кишечнику. Встановлено, що формування запропонованого тонко-товстокишкового анастомозу після видалення ілеоцекального кута характеризується вищою оптичною густиною PAS-позитивного забарвлення глікокаліксу, PAS-позитивного забарвлення келихоподібних клітин, а також кількістю останніх, порівняно із своїми найближчими аналогами, що вказує на кращий перебігу компенсаторних процесів та швидке відновлення нормальної функціональної здатності кишечнику.*

Вступ

Рак ободової кишки займає друге місце в структурі злоякісних новоутворень шлунково-кишкового тракту (ШКТ). При неускладнених формах раку даної локалізації операцією вибору є одночасна резекція цієї ділянки з накладанням ілеотрасверзоанастомозу. Проте видалення такої важливої ділянки ШКТ, як ілеоцекальний кут, призводить до значної кількості ускладнень, пов'язаних з порушенням процесів травлення [2, 6].

Існуюча велика кількість ілеотрансверзоанастомозів свідчить про відсутність оптимального рішення цієї проблеми, оскільки за них відмічено ряд недоліків, саме: виникнення явищ "сліпого мішка", рефлюкс-ентериту, дисбактеріозу тощо [5].

Розробка нового адекватного інвагінаційного кінцебокового ілеотрансверзоанастомозу дещо поліпшить процеси травлення, тим самим покращить результати лікування хворих на рак правої половини ободової кишки.

Мета дослідження

Гістоморфологічно встановити стан слизової оболонки тонкої та товстої кишок, залежно від методу формування ілеотрансверзоанастомозу, після виконання резекції ілеоцекального кута.

Матеріал і методи

Експеримент проведено на 19 безпородних собаках, масою 10-12 кг, яким виконано резекцію ілеоцекального кута. Залежно від способу формування ілеотрансверзоанастомозу тварин розподілено на дві групи - порівняння та основну.

Тваринам групи порівняння сформовано ілеотрансверзоанастомоз за Кімбаровським (5 собак) та О.І. Іващуком (1997) (7 собак) [1].

Основній групі тварин, яка налічувала сім собак, сформовано кінцебоковий ілеотрансверзоанастомоз за власною методикою.

Спосіб формування запропонованого ілеотрансверзоанастомозу полягає у тому, що після мобілізації термінального відділу тонкої кишки, її пересікають під кутом 45 градусів до брижового краю, із залишенням добре вираженої крайової судини. Після типової мобілізації сліпої, висхідної та правої половини поперекової кишки формують куксу останньої обвивним та кисетними швами. Відступивши на 2,0-3,0 см від кукси та на 0,5 см нижче від м'язової стрічки поперекової кишки накладають задній поздовжній ряд швів між поперековою і тонкою кишками. На тонкий кишці цей ряд швів накладають відступивши на 3-4 см від її краю та паралельно розрізу. При затягуванні та зав'язуванні ниток, клубова кишка прилягає до осі поперекової під кутом 45 градусів. Передній ряд швів формують шляхом прошивання поперекової кишки, вище майбутнього розрізу, та клубової кишки в проекції заднього ряду швів. По м'язовій стрічці виконують повздовжній розріз на поперековій кишці, в який занурюють мобілізований відділ тонкої кишки на 3-4 см, після чого шви затягують та зав'язують. Для забезпечення кращої герметичності, анастомоз допов-

© О.В. Чорний, О.І. Іващук, І.С. Давиденко, В.Ю. Бодяка, 2015

нюється кількома вузловими швами по брижовому та протибрижовому краях. Далі зшивають дефект брижі між тонкою та товстою кишками [4].

Оперативні втручання проводили в умовах віварію 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).

Операції виконували під загальним внутрішньовенним (в/в) знеболенням (тіопентал-натрію 30-40 мг/кг) з дотриманням правил асептики та антисептики. За 20 хвилин до наркозу тваринам виконували премедикацію шляхом внутрішньом'язового уведення, залежно від маси тіла, 0,5-1,0 мл 0,1% розчину атропіну та розчину аміназину в дозі 2,5 мг/кг [3].

Забір матеріалу проводили на 7-му, 15-ту та 30-ту доби після оперативного втручання, а також під час формування анастомозу. В стерильних умовах, під загальним в/в знеболенням (тіопентал-натрію 30-40 мг/кг), виконували лапаротомію, ентеротомію та колотомію, висічення шматка слизової оболонки. Після взяття матеріалу дефекти кишок та лапаротомну рану зшивали.

Для світлооптичного дослідження для гістологічного дослідження, біоптати стінки тонкої та товстої кишок фіксували в 10% нейтральному формаліні. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином. Використовували описову методику виявлених патоморфологічних змін.

Ставили на гістологічних зрізах PAS-реакцію для визначення глікопротеїнів. Для цілей морфометрії проводили підрахунок відсотку келихоподібних клітин серед епітеліальних у препаратах забарвлених гематоксиліном та еозином. На гістохімічних препаратах вимірювали методом комп'ютерної мікроденцитометрії (комп'ютерна версія GIMP, 2,82) оптичну густину PAS-позитивне забарвлення у в. од. опт. густ. окремо в келихоподібних клітинах та глікокаліксі ентероцитів.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel та пакета програм статистичної обробки PAST. Для перевірки нормальності розподілу даних у вибірках застосовували критерії Shapiro-Wilk. Розбіжності між групами досліджень визначали за допомогою критеріїв Mann-Whithey. Результат вважали вірогідним, якщо коефіцієнт вірогідності був ≤ 0,05, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Обговорення результатів дослідження

Оцінюючи результати дослідження відсотку келихоподібних клітин слизової оболонки тонкої кишки, які наведені в таблиці 1, слід відмітити вірогідне зниження показників обох дослідних груп проти передопераційних, впродовж всього терміну спостереження. Відсоток келихоподібних клітин в основній групі вірогідно вищий проти групи порівняння протягом всього терміну дослідження. В обох дослідних групах має місце вірогідне зниження відсотку келихоподібних клітин на 14-ту добу спостереження та зростання на 30-ту. Динаміка відсотку келихоподібних клітин слизової оболонки товстої кишки подібна до тонкої, за виключенням того, що на 7-му добу спостереження показники основної групи невірогідні проти порівняння.

Представлені в таблиці 2 результати дослідження оптичної густини PAS-позитивного забарвлення (PAS-ПЗ) келихоподібних клітин слизової оболонки кишечнику вказують зниження показників після виконання оперативного втручання протягом всього терміну дослідження, за винятком товстої кишки основної групи на 30-ту добу спостереження, де ця різниця невірогідна. Оптична густина PAS-ПЗ келихоподібних клітин слизової оболонки тонкої та товстої кишок у тварин основної групи вища проти порівняння, за виключенням показників товстої кишки впродовж перших 14-ти діб спостереження, де вони невірогідні. Динаміка показників протягом всього терміну дослідження в обох дослідних групах тварин подібна, а саме вірогідне зниження оптичної густини PAS-ПЗ келихоподібних клітин на 14-ту добу та зростання на 30-ту.

Аналізуючи результати дослідження оптичної густини PAS-ПЗ глікокаліксу слизової оболонки кишечнику, які представлені в таблиці 3, слід відмітити вірогідно нижчі показники після виконання оперативного втручання впродовж всього терміну дослідження, за винятком товстої кишки основної групи на 30-ту добу спостереження. Оптична густина PAS-ПЗ глікокаліксу слизової оболонки тонкої та товстої кишок у тварин основної групи вища проти порівняння, за виключенням показників товстої кишки впродовж перших семи діб спостереження, де вони невірогідні. В обох дослідних групах тварин динаміка показників протягом всього терміну дослідження подібна, тобто відмічається вірогідне зниження оптичної густини PAS-ПЗ глікокаліксу на 14-ту добу та зростання на 30-ту.

Таблиця 1

Відсоток келихоподібних клітин слизової оболонки тонкої та товстої кишок після виконання резекції ілеоцекального кута, залежно від методу формування міжкишкового анастомозу, в різні терміни спостереження (M±m), %

Термін	Група тварин	Тонка кишка		Товста кишка	
		Перед операцією	Після операції	Перед операцією	Після операції
7-а доба	Порівняння n=12	71,21 ± 0,864 n=19	55,08 ± 0,645 *	79,68 ± 0,742 n=19	58,83 ± 0,777 *
	Основна n=7		59,14 ± 0,738 p<0,01 *		60,14 ± 0,769 p>0,05 *
14-та доба	Порівняння n=12	71,21 ± 0,864 n=19	24,25 ± 0,441 *,**	79,68 ± 0,742 n=19	38,1 ± 0,815 *,**
	Основна n=7		51,14 ± 0,829 p<0,001 *,**		49,43 ± 0,787 p<0,001 *,**
30-та доба	Порівняння n=12	71,21 ± 0,864 n=19	58,08 ± 0,761 *,**	79,68 ± 0,742 n=19	67,58 ± 0,821 *,**
	Основна n=7		64,85 ± 0,595 p<0,001 *,**		72,14 ± 0,748 p<0,01 *,**

Примітки: 1p – різниця між обома дослідними групами; 2 * – вірогідно проти показників до виконання оперативного втручання; 3 ** – вірогідно проти попереднього показника у кожній групі тварин

Таблиця 2

Оптична густина PAS-позитивного забарвлення келихоподібних клітин слизової оболонки тонкої та товстої кишок після виконання резекції ілеоцекального кута, залежно від методу формування міжкишкового анастомозу, в різні терміни спостереження (M±m), в. од. опт. густ.

Термін	Група тварин	Тонка кишка		Товста кишка	
		Перед операцією	Після операції	Перед операцією	Після операції
7-а доба	Порівняння n=12	0,39 ± 0,011 n=19	0,19 ± 0,013 *	0,31 ± 0,01 n=19	0,24 ± 0,011 *
	Основна n=7		0,24 ± 0,009 p<0,05 *		0,26 ± 0,008 p>0,05 *
14-та доба	Порівняння n=12	0,39 ± 0,011 n=19	0,13 ± 0,013 *,**	0,31 ± 0,01 n=19	0,18 ± 0,011 *
	Основна n=7		0,18 ± 0,015 p<0,05 *,**		0,21 ± 0,01 p>0,05 *,**
30-та доба	Порівняння n=12	0,39 ± 0,011 n=19	0,26 ± 0,013 *,**	0,31 ± 0,01 n=19	0,26 ± 0,007 *,**
	Основна n=7		0,32 ± 0,013 p<0,05 *,**		0,29 ± 0,008 p<0,01 **

Примітки:1 p – різниця між обома дослідними групами; 2 * – вірогідно проти показників до виконання оперативного втручання; 3 ** – вірогідно проти попереднього показника у кожній групі тварин

Виконання резекції ілеоцекального кута призводить до зниження оптичної густини PAS-ПЗ глікокаліксу, PAS-ПЗ келихоподібних клітин, а також кількості останніх слизової оболонки кишечнику, проте на 7-му добу спостереження відмічаються вірогідно вищі показники тонкої кишки при формуванні запропонованого ілеотрансверзоанастомозу, порівняно із загальновідомими (рис. 1, рис.2).

На 14-ту добу дослідження оптична густина PAS-ПЗ глікокаліксу, PAS-ПЗ келихоподібних клітин, а також кількість останніх, в обох дослідних групах, вірогідно знижуються проти показників 7-ї доби спостереження. Відмічається переважання показників основної групи проти порівняння, за винятком оптичної густини келихоподібних клітин

Таблиця 3

Оптична густина PAS-позитивного забарвлення глікокаліксу слизової оболонки тонкої та товстої кишок після виконання резекції ілеоцекального кута, залежно від методу формування міжкишкового анастомозу, в різні терміни спостереження (M±m), в. од. опт. густ.

Термін	Група тварин	Тонка кишка		Товста кишка	
		Перед операцією	Після операції	Перед операцією	Після операції
7-а доба	Порівняння n=12	0,4 ± 0,008 n=19	0,21 ± 0,007 *	0,32 ± 0,008 n=19	0,23 ± 0,008 *
	Основна n=7		0,26 ± 0,007 p<0,01 *		0,24 ± 0,009 p>0,05 *
14-та доба	Порівняння n=12	0,4 ± 0,008 n=19	0,15 ± 0,004 *,**	0,32 ± 0,008 n=19	0,11 ± 0,007 *,**
	Основна n=7		0,19 ± 0,009 p<0,05 *,**		0,16 ± 0,008 p<0,01*,**
30-та доба	Порівняння n=12	0,4 ± 0,008 n=19	0,29 ± 0,007 *,**	0,32 ± 0,008 n=19	0,24 ± 0,007 *,**
	Основна n=7		0,34 ± 0,007 p<0,01 *,**		0,29 ± 0,013 p<0,01 **

Примітки: 1 p – різниця між обома дослідними групами; 2 * – вірогідно проти показників до виконання оперативного втручання; 3 ** – вірогідно проти попереднього показника у кожній групі тварин

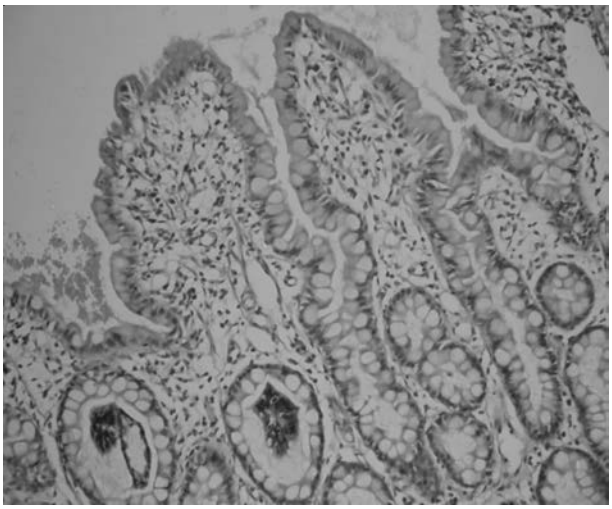

Рис. 1. Фото мікропрепарату стінки тонкої кишки собаки після виконання резекції ілеоцекального кута та формування запропонованого анастомозу, на 7-му добу спостереження. Набряк строми, зменшення кількості келихоподібних клітин та слизу. Гематоксилін і еозин. Об. 10^x. Ок. 10^x.

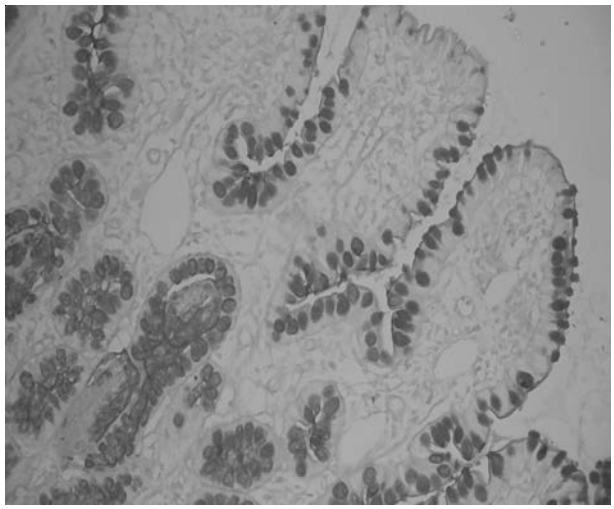

Рис. 2. Фото мікропрепарату стінки тонкої кишки собаки після виконання резекції ілеоцекального кута та формування запропонованого анастомозу, на 7-му добу спостереження. Зменшення кількості глікопротеїнів. Ураження глікокаліксу ентероцитів, у вигляді його витонченням та зменшенням інтенсивності забарвлення. Розширення лімфатичних судин. PAS-реакція. Об. 10^x. Ок. 10^x.

слизової оболонки товстої кишки, де ця різниця невірогідна (рис. 3, 4).

На 30-ту добу дослідження оптична густина PAS-ПЗ глікокаліксу, PAS-ПЗ келихоподібних клітин, а також співвідношення останніх, в обох дослідних групах тварин, вірогідно зростає, порівняно з показниками 14-ї доби спостереження. Вірогідно переважають показники основної групи проти порівняння. Слід відмітити, що показники оптичної густини PAS-ПЗ келихоподібних клітин та PAS-ПЗ глікокаліксу основної групи мають невірогідну різницю порівняно з передопераційними (рис. 5, 6).

Підсумовуючи результати дослідження слід відмітити, що виконання резекції ілеоцекального кута призводить до вірогідного зниження оптичної густини PAS-позитивного забарвлення глікокаліксу, PAS-позитивного забарвлення келихоподібних клітин, а також кількості останніх. Отримані результати дослідження вказують на віро-

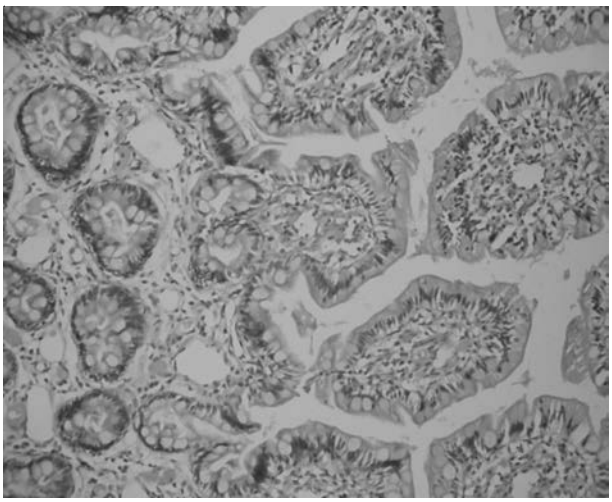

Рис. 3. Фото мікропрепарату стінки товстої кишки собаки після виконання резекції ілеоцекального кута та формування запропонованого анастомозу, на 14-ту добу спостереження. Розширені лімфатичні судини, запалення строми кишки. Гематоксилін і еозин. Об. 10^x. Ок. 10^x.

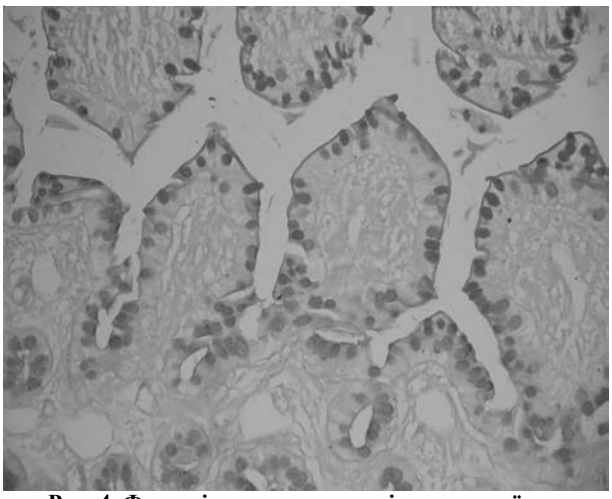

Рис. 4. Фото мікропрепарату стінки товстої кишки собаки після виконання резекції ілеоцекального кута та формування запропонованого анастомозу, на 14-ту добу спостереження. Збережений глікокалікс, без особливих змін. Порівняно більша кількість келихоподібних клітин з вогнищами інтенсивного забарвлення. PAS-реакція. Об. 10^x. Ок. 10^x.

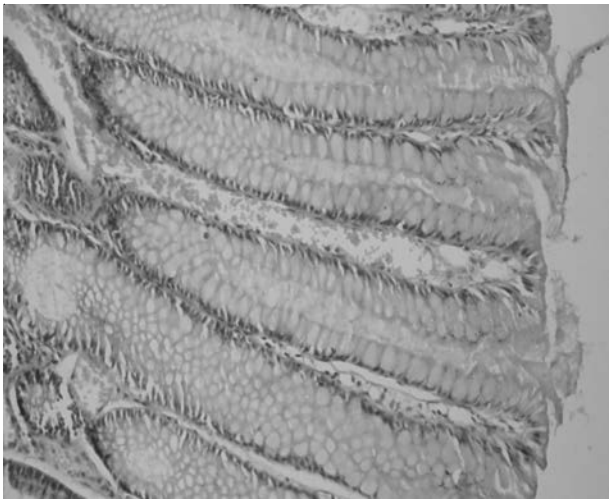

Рис. 5. Фото мікропрепарату стінки товстої кишки собаки після виконання резекції ілеоцекального кута та формування запропонованого анастомозу, на 30-ту добу спостереження. Помірне повнокрів'я . Гематоксилін і еозин. Об. 10^x. Ок. 10^x.

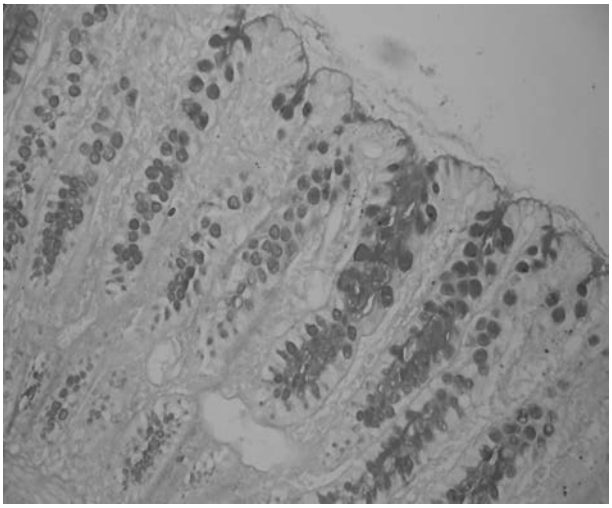

Рис. 6. Фото мікропрепарату стінки товстої кишки собаки після виконання резекції ілеоцекального кута та формування запропонованого анастомозу, на 30-ту добу спостереження. Товщина глікокаліксу та інтенсивність його забарвлення наближена до норми. PAS-реакція. Об. 10^x. Ок. 10^x.

гідно вищі показники основної групи тварин проти групи порівняння, впродовж всього терміну спостереження. Оптична густина PAS-позитивного забарвлення глікокаліксу та PAS-позитивного забарвлення келихоподібних клітин слизової оболонки товстої кишки на 30-ту добу має невірогідну різницю з передопераційними показниками.

Таким чином, формування запропонованого ілеотрансверзоанастомозу, після видалення такої важливої анатомічної ділянки як ілеоцекальний кут, призводить до кращого перебігу компенсаторних процесів та швидкого відновлення нормальної функціональної здатності кишечнику, порівняно із своїми найближчими аналогами.

Висновок

Формування запропонованого тонко-товстокишкового анастомозу після видалення ілеоцекального кута характеризується вищою оптичною густиною PAS-позитивного забарвлення глікокаліксу, PAS-позитивного забарвлення келихоподібних клітин, а також кількістю останніх, порівняно із своїми найближчими аналогами, що вказує на кращий перебігу компенсаторних процесів та швидке відновлення нормальної функціональної здатності кишечнику.

Перспективи подальших досліджень

Вважаємо за доцільне дослідити біохімічні та мікробіологічні особливості слизової оболонки

тонкої та товстої кишок після накладання запропонованого ілеотрансверзоанастомозу, з метою подальшого обґрунтування його ефективності.

Література. 1.Іващук О.І. Відновлення прохідності кишкового тракту після правобічної геміколектомії та деякі аспекти становлення компенсаторних змін: дис. … канд. мед. наук : 14.01.03 / Іващук Олександр Іванович. - К., 1997. - 159 с. 2.Карякин А.М. Конце-концевой анастомоз как метод выбора при правосторонней гемиколектомии / А.М. Карякин, М.А. Иванов, С.А. Алиев // Вестник хирургии. - 1998. - Т. 157, № 1 - С. 36-38. 3.Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах: метод. посібн. / [В.П. Пішак, В.Г. Висоцька, В.М. Магаляс та ін.]. - Ч.: Медуніверситет, 2006. - 350 с., іл. 4.Патент України на корисну модель 85715, МПК A61B17/00. Спосіб формування тонкотовстокишкового анастомозу / Іващук О.І., Чорний О.В.; заявник та патентовласник Буковинський державний медичний університет. - № u 2013 07550 заявл. 14.06.13; опубл. 25.11.13, Бюл. № 22. 5.Профилактика ранних послеоперационных осложнений у больных колоректальным раком / Б.В. Сорокин, В.Ю. Пироговский, А.А. Тараненко [и др.] // Онкология. - 2011. - Т. 13, № 4. - С. 332-334. 6.Функциональное состояние кишечника после правосторонней гемиколэктомии в зависимости от вида анастомоза / Г.И. Воробьев, К.Н. Саламов, Л.Л. Капуллер [и др.] // Анналы хирургии. - 1998. - № 3. - С. 33-35.

ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИЛЕОТРАНСВЕРЗОАНАСТОМОЗА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

О.В. Чорный, А.И. Иващук, И.С. Давиденко,

В.Ю. Бодяка

Резюме. В данной статье гистоморфологически обосновано преимущества предложенного концебокового илеотрансверзоанастомоза анастомоза в плане сравнительно лучшего протекания компенсаторных процессов и быстрого восстановления нормальной функциональной возможности кишечника. Определено, что формирование предложенного тонко-толстокишечного анастомоза после удаления илеоцекального угла характеризуется большей оптической плотностью PAS-положительным окрашиванием гликокаликса, PAS-положительным окрашиванием бокаловидных клеток, а также количества последних, в сравнении из своими наиболее близкими аналогами, что указывает на лучшее протекание компенсаторных процессов и быстрое восстановление нормальной функциональной способности кишечника.

Ключевые слова: илеотрасверзоанастомоз, энтероцити, бокаловидные клетки.

HISTOMORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF ILEOTRANSVERSEANASTOMOSIS IN EXPERIMENT

O.V. Chorny, O.I. Ivashchuk, I.S. Davydenko, V.Yu.Bodyaka

Abstract. Advantages of the suggested end-to-side ileotransverseanastomosis in the view of comparatively better course of compensatory processes and quick restoration of normal functional capacity of the bowels are histomorphologically substantiated in this paper.

The aim of the research - to determine histomorphologically the state of the mucous membrane of the large and small intestine depending on the method of ileotransverseanastomosis formation following resection of ileocecal angle.

Material and methods. Experiment was carried out on 19 mongrel dogs, who underevent resection of ileocecal angle. The animals were devided into two groups; basic and group of comparison group. Ileotransverseanastomosis was formed to the group of comparison according to the methods of Kimbarovsky and O.I. Ivashchuk (1997) and the own method was used (pat. № 85715) - to the basic group.

Sampling of the material was carried out on the 7th, 15th, and 30th day after operative intervention, as well as during anastomosis formation. Histomorphological anastomosis of the mucous membrane of the large and small intestines was carried out.

Discussion of the results. Resection of ileocecal angle results in probable lowering of optical density of PAS-positive glycocalyx staining, PAS-positive staining of the goblet cells and the number of the latters as all. The obtained results of nvestigation show probably higher indices in the basic group of animals against the group of comparison during the period of observation. Optic density of PAS-positive glycocalyx staining and PAS- positive staining of goblet cells of the mucose membrane of the large intestine on the 30 th day has incredible difference in comparison wit indices before operation.

Conclusion. Formation of the suggested large - small intestinal anastomosis after removing ileocecal angle is characterized by higher optic density of PAS-positive glycocalyx staining, PAS-positive staining of goblet cells as well as the quantity of the latters in comparison with their nearest analogues that shows better course of compensatory processes and rapid restoration of the normal functional capacity of the bowels.

Key words: ileotransverseanastomosis, enterocytes, goblet cells.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.182-187.

Надійшла до редакції 01.02.2015

Рецензент – проф. Р.І. Сидорчук

© О.В. Чорний, О.І. Іващук, І.С. Давиденко, В.Ю. Бодяка, 2015

УДК: 612.017.1:616.441

М.І. Шеремет

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

АПОПТОЗ ЛІМФОЦИТІВ КРОВІ У ХВОРИХ НА АВТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ

Ключові слова: *автоімунний тиреоїдит, апоптоз, аннексиновий тест, CD95, фактор некрозу пухлини-α.*

Резюме. *У статті наведено результати оцінки рівня апоптозу лімфоцитів крові у хворих з автоімунним тиреоїдитом (АІТ) в стадії еу-і гіпотиреозу. Проведено аналіз вмісту CD95 +, аннексин V-презентуючих (апоптозних) клітин і фактору некрозу пухлини -α в крові. Показано, що порушення програмованої загибелі лімфоцитів при автоімунному тиреоїдиті проявляється збільшенням вмісту фактору некрозу пухлини-α і CD95 + лімфоцитів на фоні зниження числа апоптозних клітин. При цьому вона найбільш виражена при АІТ у стадії еутиреоза, ніж при гіпофункції щитоподібної залози. Обговорюються можливі механізми виявлених порушень.*

Вступ

Основне місце в структурі захворювань ендокринної системи належить патології щитоподібної залози (ЩЗ). В Україні цей показник досяг 46,67% станом на 01.01.2011 р [6]. Це зумовлено з одного боку погіршенням екологічної ситуації в країні, зростанням стресових ситуацій соціогенної природи, а з іншого поліпшенням діагностики даного захворювання [3, 6, 16]. Незважаючи на те, що вивченню тиреопатій постійно приділяється належна увага провідними тироїдологами світу, ця проблема залишається досить актуальною і потребує подальшого дослідження.

У групі органоспецифічних автоімунних захворювань ЩЗ найбільш поширеним є хронічний автоімунний тиреоїдит (АІТ) [16]. Особливості перебігу захворювання полягають у можливості розвитку будь-якого виду дисфункцій: як гіпер-, так і гіпотиреозу. Загальними для всіх форм АІТ є інфільтрація щитоподібної залози лімфоцитами і плазматичними клітинами, а клінічний перебіг захворювання корелює із ступенем агресивності автоімунного запалення.

Дані літератури демонструють зростання захворюваності АІТ в Україні за останні 10 років на 68%, а в перерахунку на 100 тис. населення - на 82% [2, 6].

На теперішній час актуальним є питання механізмів, що лежать в основі порушення регуляції системи імунітету при автоімунній патології. Перспективним напрямком даного дослідження є вивчення апоптозу, який забезпечує швидке видалення пошкоджених і потенційно небезпечних для організму клітин [16]. У літературі є переконливі докази існування взаємозв'язку між порушенням регуляції процесу апоптозу і розвитком автоімунних та інших захворювань, що супроводжуються зниженням ефективності імунологічного нагляду. Дослідженнями ряду авторів показані механізми пригнічення і гіперактивації імунітету, які пов'язані з модуляцією апоптозу, в тому числі Fas - індукованою загибеллю клітин. CD95 антиген (також відомий як Fas або Apo-1) і Fas ліганд, відіграють ключову роль в апоптозі клітин імунної системи, як у функції ефекторних молекул цитотоксичних Т-лімфоцитів так і в усуненні активованих лімфоцитів шляхом пригнічення імунної відповіді [1, 2, 5].

Відомо, що доля будь-якої клітини залежить від її генетичних особливостей та факторів оточення, які на неї впливають. Генні мутації Fas / FasL супроводжуються автоімунними розладами і підвищенням рівня лімфоцитів. Негативні і рецесивні мутації в гені Fas, які перешкоджають трансдукції апоптозного сигналу, виявлені в пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом [1,2,5].

Саме баланс позаклітинних і внутрішньоклітинних факторів визначає долю клітини. Надмірне накопичення апоптотичних клітин внаслідок порушення їх утилізації фагоцитами за участі комплементу веде до того, що власні антигени клітин розпізнаються як чужорідні, змінюючи спектр домінуючих гуморальних факторів зі збільшенням кількості протизапальних цитокінів, що володіють здатністю до тривалого підтримання імунної відповіді по Th1- шляху [10, 11].

У зв'язку з цим актуальність вивчення схильності лімфоцитів до апоптозу та вивчення механізмів модуляції стимулюючої програми клітин не викликає сумнівів. Це допоможе розкрити особливості патогенезу автоімунного тиреоїдиту і розробити патогенетично обґрунтовані підходи до оптимізації терапії цього захворювання.

Мета дослідження

Оцінити механізми апоптозу лімфоцитів пери-

© *М.І. Шеремет, 2015*

ферійної крові у хворих на автоімунний тиреоїдит на основі визначення готовності клітин до апоптозу, кількості апоптотичних лімфоцитів та вмісту проапоптозного фактору некрозу пухлини-α (ФНП-α) у сироватці крові.

Матеріали та методи

У роботі наведені результати обстеження 57 пацієнтів (середній вік 40,0 ± 12 років), серед яких 46 жінок і 11 чоловіків, зі встановленим діагнозом хронічного автоімунного тиреоїдиту на підставі "Консенсусу з діагностики та лікування автоімунного тиреоїдиту" (2002): клінічної картини, даних фізикального обстеження, наявності характерних ультрасонографічних ознак, виявлення в сироватці хворих підвищеного титру антитиреоїдних антитіл (антитіл до тиреопероксидази та (або) тиреоглобуліну), а також при виявленні вищезазначених ознак і первинного гіпотиреозу (підвищеного рівня тиреотропного гормону (ТТГ) в поєднанні з нормальною та пониженою концентрацією вільних фракцій трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4).

Хворі були розділені на дві групи залежно від функціонального стану щитоподібної залози: з еутиреоїдним станом залози (n = 27) і з гіпотиреозом (n = 30). Групу здорових донорів склали 25 чоловіків та жінок віком 35-55 років. При цьому дотримувалися біоетичних принципів проведення клінічних досліджень на людині.

Матеріалом для дослідження слугувала периферійна кров, забрана з ліктьової вени вранці натщесерце в кількості 5 мл.

Виділення лімфоцитів здійснювали методом центрифугування на градієнті щільності фіколурографіну 1,077г/см^3. Визначення вмісту лімфоцитів, що несуть маркер апоптозу - CD95 + рецептор, проводилося в екстракорпоральних умовах з використанням моноклональних антитіл CD95 (Caltag, Австрія) в лімфоцитотоксичному тесті. Рівень апоптозу в популяції лімфоцитів периферійної крові визначали шляхом встановлення екс-депресії на зовнішньому моно-шарі плазматичної мембрани молекул фосфатидилсерину методом флуоресцентної мікроскопії з використанням FITC-міченого аннексину V за допомогою набору Аннексин V FITC ("Beckman Coulter", Франція).

Для дослідження концентрації фактора некрозу пухлини ФНП-α застосовували метод проточної цитометрії і симплексні набори фірми Bender Medsystems Gmbh (Австрія) з використанням технології Мультиплекс, що дозволяє в одному зразку визначати необхідну кількість цитокіну.

Статистична обробка результатів проводилася за допомогою пакета прикладних програм "Statistica 6,0". Кореляційний аналіз для вивчення взаємозв'язку досліджених ознак проводили з використанням непараметричного критерію Спирмена. Відмінності вважали достовірними при рівні значимості $p < 0,05$.

Обговорення результатів дослідження

У ході проведеного дослідження у хворих на автоімунний тиреоїдит (АІТ) в стадії еу- та гіпотиреозу виявлено достовірне збільшення середнього вмісту CD95 + лімфоцитів у периферійній крові відносно аналогічного параметра у здорових донорів, найбільш виражене при гіпофункції щитоподібної залози (табл.).

Середнє значення апоптотичної активності лімфоцитів (кількість аннексин V-презентуючих клітин) у хворих на автоімунний тиреоїдит, навпаки, було істотно нижче норми: при АІТ у фазу еутиреоза в 1,9 раза, в фазу гіпотиреозу - в 2,4 раза (табл.). Поряд з цим, у пацієнтів із автоімунним тиреоїдитом виявляли підвищення рівня TNF-α в сироватці крові порівняно з контролем.

CD95 (Fas/ APO-1 або FasR) експресується в найрізноманітніших тканинах і клітинах, включаючи лімфоцити. Підвищення числа лімфоцитів,

Таблиця

Показники апоптозу лімфоцитів периферичної крові та концентрація фактору некрозу пухлини-α в сироватці крові у здорових донорів і хворих на автоімунний

Групи дослідження		CD95+ лімфоцитів, %	Кількість annexin V+ лімфоцитів, %	Концентрація TNFα, пг/мл
Донори (n = 25)		11,61±0,58	17,58±2,69	1,69±0,27
Хворі на автоімунний тиреоїдит	Еутиреоз (n = 27)	14,98±1,38 $p < 0,05$	10,07±2,11 $p < 0,05$	10,11±1,61 $p < 0,01$
	Гіпотиреоз (n = 30)	21,07±2,41 $p < 0,01$ $p_1 < 0,05$	7,63±1,31 $p < 0,001$	5,14±1,79 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітка: p - рівень статистичної відмінності порівняно з аналогічними параметрами у здорових донорів; p1 - рівень статистичної відмінності між групами з еутиреозом та гіпотиреозом

презентуючих CD95 є закономірним проявом активації імунної системи, що характерно для імунно-запального процесу. FasR, який, безумовно, є основним апоптогенним рецептором, необхідний як для реалізації програми рецепторного апоптозу, так і для мітогенезу клітин [1, 2, 11]. Крім того, підвищена експресія FasR клітинами робить їх доступними для цитотоксичних CD8 + лімфоцитів, що експресуються в умовах активації FasL. Встановлено, що саме Fas опосередкований шлях індукції апоптозу відіграє ключову роль у запобіганні розвитку автоімунної агресії за допомогою знешкодження налаштованих "проти свого" (автореактивних) Т-лімфоцитів і запобіганню надмірного їх накопичення в організмі [10, 11].

За результатами проведеного дослідження, збільшення рівня експресії CD95 на лімфоцитах, виявлене у хворих на АІТ із еутиреозом, було менш вираженим, ніж при гіпотиреозі. Ймовірно, це обумовлено тим, що при еутиреоїдному стані щитоподібної залози активація імунної системи відбувається в меншій мірі та компенсується захисними механізмами.

Однак, наявність на поверхні Fas-рецептора зовсім не означає обов'язкової реалізації клітиною закладеної програми загибелі. Для цього необхідно зв'язування рецептора зі специфічним лігандом, в якості якого можуть виступати FasL лімфоцитів з кілерною активністю, а також деякі цитокіни та антигени. Зв'язуючись зі своїм рецептором, CD95L (або інший подібний цитокін, антиген) запускає ланцюг передачі сигналу, що призводить до апоптозу [2, 9, 10, 11].

Ймовірно, саме через зрив зазначеного механізму, незважаючи на кількісне збільшення вмісту CD95 + лімфоцитів, при АІТ нами не було виявлено посилення апоптоза лімфоцитів. Навпаки, у хворих на АІТ при проведенні аннексинового тесту було зареєстровано достовірне зниження вмісту аннексин V-презентуючих (апоптозних) лімфоцитів, що свідчить про порушення реалізації їх рецептор-залежного апоптоза. Допустимою причиною цьому могла бути посилена продукція розчинної форми Fas-рецептора (sFas), здатної накопичуватися в мікрооточенні лімфоцитів і конкурувати з мембрано-локалізованим рецептором у зв'язуванні ліганда. Існує точка зору, що sFas пригнічує рецептор-опосередкований апоптоз і елімінацію активованих лімфоцитів, сприяє формуванню автоагресивних клонів клітин та прогресуванню автоімунного процесу [14].

Необхідно зазначити, що важлива роль у здійсненні апоптозу належить тироксину (Т4). Він регулює функціонування протеїнової тирозинкінази, важливого елемента реалізації сигналу смерті [2, 11]. При нестачі цього гормону ЩЗ відбувається пригнічення апоптозу. Можливо, це є ще однією причиною зниження числа апоптозних клітин у пацієнтів з АІТ з гіпотиреоїдним станом щитоподібної залози.

Отримані результати дозволяють допустити кілька можливих пояснень CD95- резистентності при автоімунному тиреоїдиті. По-перше, наявність рецепторного дефекту, що (як вже обговорювалося вище) відображається в порушенні трансмембранної передачі апоптозного сигналу [6]. По-друге, наявність або відсутність клітинних і гуморальних факторів, контролюючих процес апоптозу, що виникає після активації CD95. Дане припущення може стосуватися, наприклад, експресії білків сімейства Bcl-2, яке знаходиться в зворотній кореляційній залежності із чутливістю клітин до Fas-індукованого апоптозу. При різних станах, у тому числі автоімунних, експресія даного білка може змінюватись, що послаблює процеси запрограмованої клітинної загибелі [13]. По-третє, специфічний вплив "набору" цитокінів, яким відводиться значна роль у патогенезі та розвитку автоімунної патології ЩЗ. При цьому TNF-α (важливий прозапальний цитокін), гомолог FasL, є найбільш апоптогенним із цитокінів. Сімейство TNF-α займає друге місце за значимістю в регуляції рецепторного шляху запрограмованої клітинної загибелі [4, 7, 15].

У хворих на АІТ встановлено значне збільшення концентрації TNF-α в сироватці крові, при чому більш виражене при АІТ у стані еутиреоза.

Ймовірно, це пояснюється тим, що продукція даного цитокіну пов'язана як з активністю імунних процесів, так і з рівнем тиреоїдних гормонів. Відомо, що TNF-α продукується макрофагами, а також Т-клітинами, які знаходяться в стані "спокою", але стає одним з головних чинників, що секретуються активованими Т-лімфоцитами [16]. При АІТ відбувається активація імунної системи, і підвищення рівня TNF-α α є її типовим наслідком. Поряд з цим, під дією даного цитокіна відбувається пригнічення Na+ / K + АТФ-ази, яка здійснює транспорт йодидів в тиреоцитах для синтезу тиреоїдних гормонів, що в результаті призводить до роз'єднання ефективної клітинної працездатності і пригнічення синтезу гормонів [12].

У свою чергу, трийодтиронін (Т3) сприяє збільшенню в сироватці крові рівня TNF-α [10]. Цей факт пояснює більш високий вміст цитокіна у пацієнтів в еутиреоїдним станом щитоподібної залози (при нормальному вмісті тиреоїдних гормонів в крові), ніж у пацієнтів з гіпотиреозом, при

якому відмічається зниження вмісту Т3. До того ж даний прозапальний цитокін підвищує цитотоксичну активність лімфоцитів, які інфільтрують ЩЗ, а також приймає участь у процесах їх апоптозопосередованої загибелі, тобто являє собою певний компонент захисної реакції макроорганізму, що контролює "силу" автоімунного процесу [3].

Вивільнення TNF-α з тиреоїдстимульованих лімфоцитів при автоімунному тиреоїдиті відіграє важливу роль у прогресуванні захворювання та розвитку кінцевої його стадії - гіпотиреозу [10,16].

Це наводить на думку про те, що при автоімунному тиреоїдиті виробляються фактори, що роз'єднують апоптичні сигнали, які генеруються TNF-α.

Передбачається, що одним із механізмів зниження чутливості клітини до індукції апоптозу, здійснюваної під дією TNF-α, може бути секреція розчинної форми рецептора TNF-α (sTNFR), яка перешкоджає зв'язуванню цитокіна зі специфічним мембранним рецептором. Потенційним патогенетичним чинником підвищення концентрації sTNFR є індукована гіперпродукцією прозапальних цитокінів (у тому числі і самим TNF-α) і, що особливо важливо, тиреоїдних гормонів інтенсифікація окисної модифікації білків і ліпідів [15].

При цьому активні метаболіти кисню, що утворюються при цьому, можуть потенціювати не тільки апоптоз-пов'язану автодеструкцію клітин (наприклад, шляхом активації Fas-залежного апоптозу), але і безпосередньо дезорганізацією мембрани клітин шеддінг ряду поверхневих (а саме TNF-α - зв'язуючих) рецепторів, що може бути причиною пригнічення TNFRl-апоптозу [10,11]. Поряд з цим, зниження рівня апоптозу лімфоцитів при АІТ може бути зумовлено властивістю TNF-α стимулювати синтез оксиду азоту NO2, який у свою чергу здатний блокувати каспаззалежний механізм запрограмованої клітинної загибелі шляхом NFkB - пов'язаної активації білків Bcl-2, IAP (inhibitors of apoptosis), PBK (protein B kinase) [8, 10, 11, 12, 14, 15].

Висновки

1.При одночасному зменшенні числа апоптотичних (аннексин V-презентуючих) лімфоцитів в периферичній крові перебіг автоімунного тиреоїдиту супроводжується збільшенням вмісту CD95 +, причому найбільш вірогідно у хворих на АІТ у стані еутиреоза, ніж при гіпофункції щитоподібної залози.

2.Збільшення концентрації фактора некрозу пухлини -α в сироватці крові у хворих на АІТ у стані еутиреоза проявляється більшою мірою, ніж у хворих із гіпотиреозом.

3.Збільшення вмісту фактора некрозу пухлини та CD95 + лімфоцитів на фоні зниження кількості апоптозних клітин в крові при автоімунному тиреоїдиті свідчать про порушення регуляції програмованої загибелі лімфоцитів.

Перспективи подальших досліджень

Виявлення конкретних патогенетичних факторів і механізмів порушення регуляції апоптозу імунокомпетентних клітин крові (лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів) і тиреоцитов при АІТ дозволить визначити причини їх виникнення і, отже , сформулювати патогенетично обґрунтовані методологічні підходи до корекції імунопатологічних змін, що становлять основу їх розвитку.

Література. 1.Недосекова Ю.В. Роль апоптоза в развитии аутоиммунных заболеваний щибной железы / Ю.В. Недосекова, О.И.Уразова, Е.Б. Кравец, А.В.Чайковский // Бюллетень сибирской медицины. - 2009. - Т.4 (2). - С. 64 - 71. 2.Олійник В.А. Хронічний лімфоцитарний тироїдит (тиреоїдит Хашимото): сучасний стан проблеми / В.А. Олійник // Ендокринологія. - 2006. - Т. 11 (1). - С. 71-79. 3.Рымар О.Д. Эпидемиологические исследования йодного дефицита и тиреоидной патологии в крупном центре Западной Сибири 1995-2010 гг. (на примере г. Новосибирска) / О.Д. Рымар, С.В. Мустафина, Г.И. Симонова и др. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. - 2012. - Т. 8(2). - С. 50-54. 4.Рязанцева Н.В., Роль активных форм кислорода и белков семейства Bc1-2 в реализации ФНО-*а* -опосредованного апоптоза лимфоцитов / Н.В.Рязанцева, В.В. Новицкий, О.Б. Жукова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2010. - Т. 149 (2). - С. 139-142. 5.Уразова О.И. Апоптоз лимфоцитов крови у больных аутоиммунными тиреопатиями / О.И.Уразова, Е.Б.Кравец, В.В. Новицкий // Медицинская Иммунология. - 2008. - Т.10(2-3). - С. 187-192. 6.Чекаліна Н. І. Сучасні уявлення про автоімунний тиреоїдит: етіологія та патогенез / Н. І.Чекаліна, Ю.М.Казаков, Є. Є. Петров // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії : Науково-практичний ж-л. - 2012. - Т. 12(4). - С. 229-232. 7.Ярилин, А.А. Апоптоз: природа феномена и его роль в норме и при патологии // Актуальные проблемы патофизиологии / Под ред. Б. Б. Мороза. - М., Медицина, - 2001. - С.13-56. 8. Andrikoula M. The role of Fas-mediated apoptosis in thyroid disease / M. Andrikoula, A. Tsatsoulis // European J. of Endocrinology. - 2001. - V. 144 (6). - P.561-568. 9.Barash J. Tumor necrosis factor (TNF) alpha and its soluble receptor (sTNFR) p75 during acute human parvovirus B19 infection in children / J. Barash, D. Dushnitzki, Y. Barak [et al.] // Immunol. Lett. - 2003. -V. 88(2). - P. 109-112. 10.Giordano C. Differential regulation of Fas-mediated apoptosis in both thyrocyte and lymphocyte cellular compartments correlates with opposite phenotypic manifestations of autoimmune thyroid disease / C.Giordano, P. Richiusa, M. Bagnasco, G. Pizzolanti [et al.] // Thyroid. -2001. - V.11(3). - P. 233-244. 11.Katagiri K. Regulation of apoptosis signal-regulating kinase 1 in redox signaling/ K. Katagiri, A. Matsuzawa, H. Ichijo // Methods Enzymol. -2010. -V.474 (10). - P.277-288. 12.Kataoka T. The caspase-8 modulator c-FLIP / T. Kataoka // Crit Rev Immunol. 2005. - V.25 (1). - P. 31-58. 13. Papoff G. An N-terminal domain shared by Fas/Apo-1 (CD95) soluble variants prevents cell death in vitro / G. Papoff, I. Cascino, A. Eramo [et al.] // J. Immunol. - 1996. - V. 156 (12). - P. 4622-4630. 14.Pekary A.E. Tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta1) inhibit the expression and activity of Na/K-ATPase in FRTL-5 rat thyroid cells / A.E. Pekary, S.R. Levin, D.G. Johnson [et al.] // J. Interferon Cytokine Res. - 1997. - V.17 (4). - P. 185-195. 15.Fernandez V. Thyroid hormone - induced oxidative stress in rodents and humans: a comparative view

and relation to redox regulation ofgene expression / V.Fernandez, G.Tapia, P.Varela, P.Romanque [et al.] // Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol. - 2006. - V.142(3,4). - P. 231-239. 16.Vanderpump MPJ. The epidemiology of thyroid disease / MPJ.Vanderpump // British Medicine Bulletin. - 2011. - V. 99(1). - P. 39-51.

АПОПТОЗ ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

М.И. Шеремет

Резюме. В статье приведены результаты оценки апоптоза лимфоцитов крови у больных с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) в состоянии эу- и гипотиреоза. Анализируется содержание CD95+, annexin V-презентирующих (апоптозных) клеток и фактора некроза опухоли -α в крови. Показано, что нарушение программированной гибели лимфоцитов при аутоиммунном тиреоидите проявляется увеличением содержания фактора некроза опухоли-α и CD95+ лимфоцитов на фоне снижения числа апоптозных клеток в крови. При этом она наиболее выражена при АИТ в состоянии эутиреоза, чем при гипофункции щитовидной железы. Обсуждаются возможные механизмы выявленных нарушений.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит, апоптоз, аннексиновый тест, CD95, фактор некроза опухоли-α.

APOPTOSIS OF BLOOD LYMPHOCYTES IN THE PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

M.I. Sheremet

Abstract. This article presents results of apoptosis detection among blood lymphocytes from the patients with autoimmune thyroiditis (AIT) at euthyroid and hypothyroid conditions. Contents of CD95+, annexin V-presenting (apoptotic) cells and TNF-α in blood were analyzed. It was shown, that altered regulation of programmed lymphocyte death in autoimmune thyroid disorders is demonstrated by increased content of TNF-α and CD95+ lymphocytes, being accompanied by decreased numbers of apoptotic cells in blood. Meanwhile, this pathology is expressed mostly in AIT at euthyroid condition, than in thyroid hypofunction. Possible mechanisms of the revealed disturbances are discussed.

Key words: autoimmune thyroiditis, apoptosis, anneksin test, CD95, tumor necrosis factor-α .

Bukovinyna State Medical University(Chernivtsy)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.188-192.

Надійшла до редакції 05.03.2015
Рецензент – проф. Р.І. Сидорчук
© І.М. Шеремет, 2015

УДК: 615.224.03:616.12-009.3-009.72

С.В. Широкова2,

Т.О. Ілащук1,

І.В. Окіпняк1

1 Буковинський державний медичний університет, м.Чернівці
2 Комунальна лікувальна установа "Міська поліклініка №2"

ВПЛИВ БІСОПРОЛОЛУ, КАРВЕДІЛОЛУ ТА ІВАБРАДИНУ НА ПОКАЗНИКИ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТАБІЛЬНОЮ СТЕНОКАРДІЄЮ

Ключові слова: бісопролол, карведілол, івабрадин, стабільна стенокардія.

Резюме. Проведено комплексне дослідження хворих із стабільною стенокардією, які отримували відмінні схеми терапії: у групі I (n=30) пацієнти отримували бісопролол, у групі II (n=30) - карведілол, у групі III (n=30) - івабрадин. Отримані результати при первинному візиті порівнювали із показниками осіб контрольної групи (n=30). Під впливом проведенного лікування виявлено співставимий корегуючий вплив на параметри вегетативного статусу, позитивну динаміку рівня ендотеліну-1 та гомоцистеїну у пацієнтів із вказаною формою ішемічної хвороби серця.

Вступ

Антиішемічними препаратами першого ряду для пацієнтів із стабільною хворобою коронарних артерій є β-адреноблокатори [2]. Внаслідок зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) на фоні прийому останніх, подовжується діастола, покращується перфузія міокарда, знижується його потреба в кисні та зменшуються чи зникають ішемічні прояви [4]. Проте, необхідно відзначити, що всі β-адреноблокатори мають побічні ефекти, які обмежують їх використання при цілому ряді супутніх патологій у пацієнтів із ішемічною хворобою серця (ІХС) [6, 7]. З появою нового класу лікарських препаратів, які регулюють іонний натрієвий потік в if-каналах клітин синусового вузла з'явилися нові перспективи в оптимізації схем лікування хворих з кардіоваскулярною патологією [1, 3, 5]. До інгібіторів if-каналів належить івабрадин, який знижує ЧСС без шкоди для скоротливої здатності міокарду, електрофізіологічних характеристик провідної системи серця та гемодинаміки. Цей препарат не має побічних впливів, характерних для β-адреноблокаторів: зниження артеріального тиску, погіршення периферичного кровотоку, підсилення бронхообструкції та ін. Вказане дає можливість розглядати препарати цього класу в якості альтернативи β-адреноблокаторам при лікуванні ІХС у певної когорти пацієнтів.

Мета дослідження

Провести порівняльну оцінку використання адреноблокаторів (бісопрололу, карведілолу) та інгібітора if-каналів (івабрадину) у лікуванні хворих із стабільною стенокардією (СС).

© С.В.Широкова, Т.О.Ілащук, І.В.Окіпняк, 2015

Матеріал і методи

В обстеженні взяли участь 90 пацієнтів із СС II-III функціонального класу (ФК) та 30 практично здорових осіб, співставимих за статтю та віком. Хворі отримували стандартну терапію СС: аспірин ("Bayer AG" 100мг на добу), статини (Мертеніл, "Гедеон Ріхтер" 10 мг на добу), нітрати (Кардікет, "Schwarz pharma" в дозі 10-40 (23,56±3,27) мг/добу) та додатково бісопролол (Конкор, "Nycomed") в дозі 1,25 - 7,5 (5,41 ±1,36) мг/добу) - група I, 30 хворих; карведілол (Коріол, "KRKA") в дозі 6,25-12,5 (9,75±1,69) мг/добу - група II, 30 хворих; та івабрадин (Кораксан, "Servier") в дозі 5-15 (9,81 ±2,13) мг/добу - група III, 30 хворих. Пацієнтів обстежували на момент поступлення, моніторували стан гемодинаміки в період перебування на стаціонарному лікуванні (в середньому 11,7±2,1 днів) та через місяць після призначеного лікування. Крім того, визначали рівень ендотеліну 1 (ЕТ-1) в плазмі крові імуноферментним методом (Moreau P. et al., 1997) та вміст гомоцистеїну (ГЦ) у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою наборів Axis Homocysteine EI виробництва Axis-Shield Diagnostics Ltd the Tehnology Park Dundee DD2, XA United Kingdom.

Дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) проводили з використанням апарата "Dia Card" (Солвейг, Україна). Аналізували наступні часові показники: SDNN - стандартне відхилення величин нормальних інтервалів NN протягом 24 год; SDANN - стандартне відхилення середніх значень інтервалів NN за кожні 5 хвилин безперервної реєстрації ЕКГ; rMSSD - стандартне від-

хилення різниці послідовних інтервалів NN; pNN50- відсоток послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс. Спектральний аналіз проводився за допомогою наступних показників: HF - високочастотний компонент спектра (0,15-0,4 Гц), LF - низькочастотний компонент спектра (0,04-0,15 Гц), LF/HF - коефіцієнт симпато-парасимпатичного балансу, TP - загальна потужність спектра.

Математичний аналіз отриманих результатів здійснювали з оцінкою середнього значення та стандартної похибки середнього значення. Вірогідність кількісних показників визначалася методом контролю "нульової гіпотези" з використанням t-критерію Стьюдента (вірогідними вважалися результати з показником $p<0,05$). Аналіз у двох залежних вибірках при нормальному розподілі масивів проводився з використанням парного t-критерію Стьюдента. При ненормальному розподілі масивів використовувався t-критерій Вілкоксона. У двох незалежних вибірках при нормальному розподілі застосовувався двовибірковий t-критерій Стьюдента, двох незалежних вибірках при ненормальному розподілі - U-критерій Вілкоксона. З метою побудови системи математичного прогнозування проводилося зіставлення корелятивних зв'язків із використанням тестів Спірмена й Пірсона і виведення математичної залежності між основними гемостазіологічними та гемодинамічними показниками, що вивчаються.

Обговорення результатів дослідження

Результати дослідження показників ВСР загалом у обстежених пацієнтів із СС II-III ФК (n=90) до початку лікування вказували на підвищення тонусу симпатичної ланки вегетативної нервової системи, внаслідок чого виявлено зниження значення часових показників SDNN (на 67,34%, $p<0,001$-0,05), SDANN (на 66,21% $p<0,001$-0,05), rMSSD (на 29,43%, $p<0,001$-0,05), pNN50% (на 29,76%, $p<0,001$-0,05), що свідчить про порушення модулюючих компонентів вегетативної нервової системи в сторону дестабілізації. При первинному обстеженні обраного контингенту хворих встановлено також зміни спектральних показників ВСР. Необхідно зазначити збільшення в раз коефіцієнта симпато-парасимпатичного балансу в порівнянні із особами контрольної групи. При цьому виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між ЧСС та величиною коефіцієнту LF/HF ($r=0,55$, $p<0,05$). Встановлено також зворотній кореляційний зв'язок між ЧСС та деякими часовими показниками ВСР (rMSSD ($r = -0,47$, при $p < 0,05$) та pNN 50 ($r=-0,51$, при $p <0,05$)).

Отже, у всіх обстежених пацієнтів із СС при первинному огляді встановлено відхилення параметрів варіабельності серцевого ритму від показників контрольної групи та визначених рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Регуляція ритму здійснювалась переважно на гуморально-метаболічному рівні, встановлено зниження активності парасимпатичного відділу вегетативної регуляції.

Необхідно зазначити, що при визначенні в обраного контингенту хворих рівнів ендотеліну-1 та гомоцистеїну встановлено їх достовірне ($p<0,001$-0,05) підвищення (16,03±2,58 пг/мл та 17,54±2,16 мкмоль/л відповідно) у порівнянні із показниками контрольної групи (8,9 ± 5,6 пг/мл та 2,09±0,76 мкмоль/л відповідно) та прямий кореляційний зв'язок із значенням коефіцієнту симпато-парасимпатичного балансу LF/HF ($r=0,25$, $p<0,05$ та $r=0,55$, $p<0,05$ відповідно).

Вважається, що зниження показників ВСР свідчать про порушення вегетативного контролю серцевої діяльності та є несприятливим фактором для прогнозу пацієнтів із СС. Відомо, що одним із центральних механізмів прогресування ІХС є активація нейрогуморальних систем, ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, симпатоадреналової системи, які стимулюють розвиток вазоконстрикторних реакцій. Підвищена активність циркулюючих катехоламінів потенціює збільшення ЧСС, що значно збільшує ризик кардіоваскулярної летальності пацієнтів із хворобою коронарних артерій. У ряді досліджень встановлено, що при тахікардії порушується ендотеліальна функція коронарних артерій, збільшується проникливість судинної стінки, що призводить до втрати еластичності судинної стінки та прискоренню розвитку атеросклерозу [4].

Після проведеної терапії виявлено достовірне збільшення часових показників у всіх трьох обстежених групах (табл.1). На фоні прийому бісопрололу встановлено збільшення SDNN на 46,27% ($p<0,001$-0,05), у хворих на фоні прийому карведілолу - на 46,31%($p<0,001$-0,05), івабрадину - на 55,79%($p<0,001$-0,05) у порівнянні із вихідними величинами. Найбільшого наближення до показників контрольної групи було досягнуто в пацієнтів групи III (99,83±8,28 мс). Слід зазначити, що спостерігалася статистично достовірна різниця даного показника між групами хворих, які отримували карведілол та івабрадин (81,56±7,32 у порівнянні з 99,83±8,28, $p<0,001$-0,05) після проведеного лікування.

При аналізі спектральних показників після проведеної терапії (табл.2) встановлено достовірне збільшення загальної потужності спектру на

Таблиця 1

Динаміка часових показників варіабельності серцевого ритму в пацієнтів зі стабільною стенокардією

Показники	Групи обстежених хворих						
	I група (n=30)		II група (n=30)		III група (n=30)		Контрольна група (n=30)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
ЧСС, сер/добу	73,45± 3,72	65,43± 2,23* Δ	72,93± 2,61	69,33± 3,13 Δ #	75,56± 1,32	61,03± 2,26*	63,15± 2,41
SDNN, мс	46,97± 3,4	87,43± 4,01* #	43,79± 5,76	81,56± 7,32* Δ #	44,13± 3,99	99,83± 8,28*	119,35± 5,66
SDANN, мс	34,1± 3,9	76,39± 5,78* #	39,12± 3,11	69,43± 4,34* Δ #	35,97± 6,14	79,88± 5,64* #	115,77± 9,12
rMSSD, мс	21,00± 4,75	29,77± 4,12*	22,53± 2,78	29,65± 2,26* #	20,99± 5,25	30,12± 3,67*	35,43± 3,19
pNN 50, %	5,03± 0,81	8,91± 1,12*	5,99± 2,54	8,64± 1,15*	6,54± 1,78	8,86± 2,13*	9,18± 2,63

Примітки: *-достовірні відмінності в одній групі обстежених до та після проведеного лікування (p<0,001-0,05); Δ-достовірні відмінності між III та іншими групами після проведеного лікування (p<0,001-0,05); # - достовірні відмінності між контрольною групою та обстеженими після проведеного лікування (p<0,001-0,05)

Таблиця 2

Динаміка спектральних показників варіабельності серцевого ритму в пацієнтів зі стабільною стенокардією

Показники	Групи обстежених хворих						
	I група (n=30)		II група (n=30)		III група (n=30)		Контрольна група (n=30)
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	
TP, мс^2	1084±71	2098± 96* Δ #	1124±125	2136± 143* Δ #	1785±89	2548± 151* #	3446±108
LF, мс^2	992±79	811±52 #	945±63	890±54#	899±74	845±56#	1040±81
HF, мс^2	302±19	621±37* #	360±46	649±26* #	364±49	689±58*	797±56
LF/HF, ум.од.	2,44±0,26	1,45± 0,19*	2,63± 0,26	1,47± 0,21*	2,49± 0,25	1,45± 0,13*	1,45±0,13

Примітки: *-достовірні відмінності в одній групі обстежених до та після проведеного лікування (p<0,001-0,05); Δ -достовірні відмінності між III та іншими групами після проведеного лікування (p<0,001-0,05); # - достовірні відмінності між контрольною групою та обстеженими після проведеного лікування (p<0,001-0,05)

48,33% (p<0,05) - у пацієнтів групи I, на 47,38% (p<0,05) - у пацієнтів групи II та на 53,43% (p<0,05) відповідно у пацієнтів групи III. Такі зміни відбулися за рахунок збільшення високочастотної складової спектру. На фоні прийому бісопролола HF збільшився у 1,76 раза, на фоні прийому карведілолу - у 1,81 раза, на фоні прийому івабрадину - у 1,89 раза відповідно. При цьому найбільшого наближення до показників контрольної групи було досягнуто в пацієнтів групи III, що свідчить про більш виражене підвищення активності парасимпатичного відділу на

фоні прийому івабрадину.

Висновки

1.У пацієнтів із стабільною стенокардією виявлено зміни варіабельності серцевого ритму у вигляді зсуву вегетативної рівноваги в бік симпатикотонії, які корелювали із порушенням функціонального стану ендотелію.

2.Бісопролол, карведілол та івабрадин мають співставимі позитивні результати застосування у лікуванні хворих із стабільною стенокардією, зменшують прояви симпатикотонії та ендотеліальної дисфункції.

Перспективи подальших досліджень

За необхідне вбачаємо подальше порівняльне вивчення впливу відмінних схем лікування пацієнтів із різними формами ІХС на вегетативний гомеостаз та ендотеліальну дисфункцію.

Література. 1.Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. Эффективность и безопасность применения ингибитора If-каналов ивабрадина у больного с острым Q-инфарктом миокарда с синусовой тахикардией на фоне терапии блокаторами бета-адренорецепторов // Укр. мед. часопис. - 2012. - № 1 (87). - С. 103-110. 2.Чесникова А.И., Лаврик Е.А., Бедарева И.В. Оценка эффективности применения карведилола и бисопролола у больных с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.- 2008. - Т. 7, № 3. - С. 68-73. 3. Fox K., Ford I., Steg P.G., et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. - 2008. - Vol. 372, N 9641. - P. 807-816. 4.Remme W.J., Torp-Pedersen C., Cleand J.G., et al. Carvedilol protects better against vascular events than metoprolol in heart failure result from COMET // J. Am. Coll. Cardiol. - 2007. - Vol. 49, N 9. - P. 963-971. 5.Riccioni G., Masciocco L., Benvenuto A., et al. Ivabradine improves quality of life in subjects with chronic heart failure compared to treatment with β-blockers: results of a multicentric observational APULIA study // Pharmacology. - 2013. - Vol. 92, N 5-6. - P. 276-280. 6.Ulu N., Henning R.H., Goris M., et al. Effects of ivabradine and metoprolol on cardiac angiogenesis and endothelial dysfunction in rats with heart failure // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2009. - Vol. 53, N. 1. - P. 9-17. 7. Xu Y. Effects of ivabradine in combination with metoprolol on left ventricle remodelling after Q-wave myocardial infarction with early moderate left ventricle systolic dysfunction // International Journal of Cardiology: Abstracts of World Hypertension League Regional Congress 2011 (03-06 November 2011, Beijing, China) - 2011. - Vol. 152 (Supplement) - P. S55-S56.

ВЛИЯНИЕ БИСОПРОЛОЛА, КАРВЕДИЛОЛА И ИВАБРАДИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ СО СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

С.В.Широкова, Т.А.Илащук, И.В.Окипняк

Резюме. Проведено комплексное исследование больных со стабильной стенокардией, которые получали отличающиеся схемы терапии: в группе I (n=30) пациенты получали бисопролол, в группе II (n=30) - карведилол, в группе III (n=30) - ивабрадин. Полученные результаты при первичном визите сравнивали с показателями контрольной группы (n=30). Под влиянием проведенного лечения выявлено сопоставимое корректирующее влияние на параметры вегетативного статуса, положительную динамику уровней эндотелина-1 и гомоцистеина у пациентов с указанной формой ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: бисопролол, карведилол, ивабрадин, стабильная стенокардия.

THE INFLUENCE OF BISOPROLOL, CARVEDILOL AND IVABRADINE ON VALUES OF HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH STABLE STENOCARDIA

S.V.Shirokova2, T.O.Ilashchuk1, I.V.Okipnyak1

Abstract. Complex investigation of patients with class II - III stable stenocardia administered different treatment schedules was performed. Group I (n=30) patients received bisoprolol as addition to basic therapy, group II - carvedilol (n=30) and group III - ivabradine (n=30). Obtained results during primary visit compared with values of control group subjects (n=30). Decrease of time indices (SDNN (on 67,34%, p<0,001-0,05), SDANN (on 66,21% p<0,001-0,05), rMSSD (on 29,43%, p<0,001-0,05), pNN50% (on 29,76%, p<0,001-0,05)), decrease of general power of spectrum (TP) at the expense high-frequency component were established; that points on shift of vegetative homeostasis to sympatycotonia. Matching correcting influence over parameters of vegetative status, positive dynamics of endoteline-1 level and homocysteine in patients with mentioned type of stenocardia under influence of administered treatment were detected. Significant increase of TP on 48,33% (p<0,05) - in group I patients, on 47,38% (p<0,05) - in group II patients and on 53,43% (p<0,05) - in group III patients correspondently was established. Maximal approximation to control group values was achieved in patients receiving ivabradine.

Key words: bisoprolol, carvedilol, ivabradine, stable angina.

1 Bukovynian State Medical University, Chernivtsy

2 City policlinic №2

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.193-196.

Надійшла до редакції 15.03.2015

Рецензент – проф. О.С. Полянська

© С.В.Широкова, Т.О.Ілащук, І.В.Окіпняк, 2015

УДК 616.839 - 008.331.1 - 053.2 - 073

І.В. Шлімкевич

ДВНЗ "Івано-Франківський національний медичний університет"

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАТУСУ ТА КОГНІТИВНІ ФУНКЦІЇ В ДІТЕЙ ІЗ ПЕРВИННОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Ключові слова: *гіпертензія, психоемоційний статус, діти.*

Резюме. *Проведена порівняльна оцінка клінічних особливостей, характеристик психоемоційного статусу та когнітивних функцій у дітей із первинною артеріальною гіпертензією.*

Вступ

Артеріальна гіпертензія (АГ) у XXI - у столітті залишається найбільш поширеним серцево - судинним захворюванням, що дає підстави назвати її масштабною неінфекційною пандемією [1]. Проблема АГ у всьому світі перебуває в колі уваги не лише терапевтів, кардіологів, а й педіатрів.

Це обумовлено тим, що первинна артеріальна гіпертензія (ПАГ) стала суттєво "молодшою" в дітей, особливо підліткового віку, не є рідкістю. На сьогодні поширеність АГ серед школярів за даними літератури складає від 1 до 14% [2].

ПАГ у дітей є незалежним фактором ризику АГ дорослих і асоціюється з ранніми маркерами кардіоваскулярних захворювань, такими як гіпертрофія лівого шлуночка, діастолічна дисфункція, ремоделювання сонних і периферичних артерій [2]. У зв'язку з цим проблема ранньої діагностики АГ має надзвичайну актуальність. У той же час, існують труднощі розпізнавання даного стану в дітей, що обумовлено рядом об'єктивних і суб'єктивних причин [1, 3, 6].

У дітей, які мають артеріальний тиск вище від середнього, з віком зберігається тенденція до його підвищення. Доведено, що у 17-26% підлітків перебіг АГ має прогресуючий характер з наступним формуванням гіпертонічної хвороби [5]. У той же час, у половини дітей захворювання протікає безсимптомно, що утруднює її виявлення, а отже і своєчасне лікування [4].

АГ є одним з основних факторів ризику судинної патології, яка, в свою чергу, проявляється когнітивними порушеннями різного ступеня вираженості [6]. Доведено, що АГ у дорослих підвищує ризик розвитку судинних когнітивних порушень на 40 % [3].

На сьогодні вважається, що ефективність лікування АГ залежить не лише від правильного підбору антигіпертензивних препаратів, але й від адекватного впливу на керовані фактори ризику та вмілого застосування заходів, спрямованих на покращення якості життя та психологічного статусу пацієнтів [4].

Ураховуючи високу поширеність АГ в дитячій популяції, схильність до прогресування, виникнення ускладнень, розвитку мозкових судинних змін рання діагностика початкових когнітивних порушень та встановлення основних клінічних критеріїв АГ у дітей та підлітків має велике значення.

Мета роботи

Визначити особливості психоемоційного статусу та стану основних когнітивних функцій при ПАГ у дітей.

Матеріал і методи

Обстежено 54 дитини віком 13 - 17 років із ПАГ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в Івано-Франківській ОДКЛ. У рамках дослідження проведено комплексне клінічне обстеження пацієнтів із ПАГ із врахуванням частоти та вираженості суб'єктивної симптоматики.

Визначення рівня шкільної тривожності проводили за методикою Філліпса [5]. При цьому, підвищеною вважали тривожність при неспівпадінні більше ніж 50% відповідей, високою - при неспівпадінні більше 75% відповідей.

Ступінь щирості, екстравертованості та нейротизму визначали за тестом -опитувальником Г. Айзенка Ері, адаптованим А.Г. Шмелевим [5]. При цьому, враховували тип темпераменту та щирість дитини при відповіді на запитання.

Дослідження концентрації уваги проводили за тестом П'єрона-Рузера. При цьому, 100% опрацьованих фігур свідчили про дуже високий, 91 - 99% - про високий, 80 - 90% - про середній, 65 - 79% - про низький та 64% і менше - про дуже низький рівень концентрації уваги [5].

Дослідження переключення уваги проводили за цифровими таблицями Шульте в модифікації Ф.Д. Горбова [5]. При цьому, якщо час виконання тесту був меншим 60 - 90 секунд - це свідчило про високий, від 91 до 200 с - про середній, 201 секунда і більше - про низький рівень перек-

© І.В.Шлімкевич, 2015

лючення уваги дитини.

Обговорення результатів дослідження

Клінічна картина в дітей із ПАГ характеризувалася проявами цереброастенічного, кардіального, вегетативного, судинного, астеноневротичного синдромів та їх поєднанням. Домінуючими у дітей із ПАГ були серцебиття в спокої, задишка при фізичному навантаженні, відчуття нестачі повітря, загальна слабкість, швидка втомлюваність, головокружіння, головний біль, шум у вухах, мигтіння мушок перед очима. Крім скарг соматичного характеру, для пацієнтів із ПАГ притаманними були погіршення зору, пам'яті, шкільної успішності, надмірна психоемоційна лабільність, відчуття невмотивованої тривоги, надмірне почуття відповідальності.

Поза тим, частота виявлення та інтенсивність скарг відрізнялися в дітей, найчастіше (88,8%) виникали скарги на головний біль, який був періодичним, виникав більше 2 разів на тиждень,часто провокувався зміною положення тіла, нахилами голови та супроводжувався нудотою, мигтінням "темних мушок" перед очима (88,8%), шумом у вухах (83,3%). У (61,1%) дітей із ПАГ відмічалась швидка втомлюваність, загальна слабкість (53,7%) та серцебиття в спокої. Надмірне почуття відповідальності мало місце - у 79,6% дітей із ПАГ, погіршення пам'яті - у 75,9%, погіршення шкільної успішності - у 61,1%, погіршення гостроти зору за останній рік - у 57,4% обстежених із ПАГ.

Прояви судинного синдрому були більш притаманні дітям, у них мали місце прояви судинної лабільності (як спазм судин з підвищенням периферійного судинного опору, так і їх неадекватне розширення). Діти відмічали наявність метеочутливості, почервоніння шкіри обличчя, шиї і верхньої частини тулуба, пастозність обличчя і кінцівок, головокружіння, біль та "оніміння" в кінцівках, транзиторні порушення зору, мигтіння "мушок" перед очима, відчуття пульсації в голові, пульсуючий шум у вухах.

При оцінці рівня шкільної тривожності у дітей встановлено, що підвищена тривожність значно частіше, висока - у пацієнтів із ПАГ (75,9%).

Аналіз ступеня щирості, екстравертованості та нейротизму показав, що щирість та екстравертованість мала місце у 42,5% дітей, в той час, як нейротизм частіше спостерігався у 53,7%. Слід відмітити, що в даному випадку мова іде тільки про ступінь щирості при відповідях на запитання тестів, а не про відвертість як рису характеру.

Аналізуючи результати дослідження концентрації уваги ми з'ясували, що високий рівень найчастіше мав місце у пацієнтів із ПАГ (72,2%), в той час як середній, низький та дуже низький рівні запам'ятовування частіше зустрічалися ПАГ (57,2%), в той час як середній - у (55,5%). Низький рівень переключення складав (53,7%).

Таким чином, у пацієнтів із ПАГ часто відмічаються скарги на зниження пам'яті, емоційну лабільність, порушення сну, головний біль, головокружіння, загальну слабкість та підвищену втомлюваність.

Поза тим, мають місце і нейродинамічні порушення, які включають труднощі концентрації уваги, сповільнене мислення, швидке виснаження, зниження ініціативи. Всі ці зміни істотно впливають на якість життя пацієнтів із ПАГ та знижують рівень їх соціальної адаптації. Раннє виявлення когнітивних порушень та психоемоційних змін у дітей із ПАГ може бути запорукою оптимізації лікування таких пацієнтів та покращення якості їх життя.

Висновки

Для пацієнтів із ПАГ, окрім скарг соматичного характеру притаманні зміни психоемоційної сфери та когнітивних функцій. Оцінка зміни когнітивних функцій та психоемоційного стану може стати раннім маркером прогресування ПАГ у дітей. Особливості клініки АГ у дітей визначають необхідність диференційованої діагностичної тактики з метою верифікації відхилень та подальшої ефективної корекції.

Перспективи подальших досліджень

Проведення подальших досліджень передбачає верифікацію параклінічних особливостей ПАГ у дітей з метою удосконалення ранньої діагностики, вибору адекватного лікування, профілактики розвитку ускладнень.

Література. 1.Артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків (огляд літератури та власних досліджень) / М.В. Хайтович, О.О. Гордок, Р.В. Терлецький [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2006. - № 2. - С. 28-37. 2.Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: Посібник до Національної програми профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. - К.: ПП ВМБ, 2008. - 80 с. 3.Діагностика та класифікація первинної артеріальної гіпертензії у дітей / В.Г. Майданник, М.М. Коренєв, М.В. Хайтович [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2006. - № 6. - С. 3-10. 4.Коренєв М.М. Клініко-гемодинамічні показники формування церебральних судинних порушень у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією / М.М.Коренєв, О.М. Носова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2002. - № 2. - С. 15-18. 5.Пашукова Т.І. Практикум із загальної психології / Т.І. Пашукова, А.І. Допіра, Г.В. Дьяков // К.: Т-во " Знання". - 2000. - 204 с. 6. Майданник В.Г. Первинна артеріальна гіпертензія у дітей та підлітків. / В.Г. Майданник, В.Ф. Москаленко. - К., 2007. - 389 с.

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ДЕТЕЙ С ПЕРВИЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И.В. Шлимкевич

Резюме. Проведена сравнительная оценка клинических особенностей, характеристик психоэмоционального статуса и когнитивных функций у детей с первичной артериальной гипертензией.

Ключевые слова: гипертензия, психоэмоциональный статус, дети.

FEATURES OF PSYCHOEMOTIONAL STATUS AND COGNITIVE FUNCTION IN THE CHILDREN WITH PRIMARY ARTERIAL HYPERTENSION

I.V.Shlimkevich

Abstract. Comparative evaluation of clinical features, characteristics of emotional status and cognitive function in children with primary hypertension has been carriedout.

Key words: hypertension, psycho-emotional status of children.

Ivano-Frankivsk National Medical University

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.197-199.

Надійшла до редакції 10.03.2015
Рецензент – проф. А.С. Борисюк
© І.В. Шлімкевич, 2015

УДК 616.33:342.092

И.Н. Шухтина1,

В.Л. Васюк2,

Л.М. Бобрик3

1ГУ "Украинский НИИ медицины транспорта МЗУ (г.Одесса),
2Буковинский государственный медицинский университет (г.Черновцы),
3 КУ "Одесский областной медицинский центр" (г.Одесса)

ВЛИЯНИЕ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У КРЫС

Ключевые слова:
антихеликобактерная терапия, печень, сыворотка, дис-биоз, воспаление.

Цель: определить состояние печени после АХБТ.
Методы исследования: крысы, получали в течение 8 дней ежедневно per os омепразол (1,3 мг/кг), амоксил (50 мг/кг) и кларитромицин (7,5 мг/кг). Эвтаназия на 12-й день. В крови определяли лейкоциты, в сыворотке АЛТ, ЩФ, МДА, эластазу, лизоцим и каталазу, в печени МДА, эластазу, ЩФ, каталазу, лизоцим и уреазу. По соотношению каталазы и МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ, а по соотношению относительных актив-ностей уреазы и лизоцима - степень дисбиоза.
Результаты: после АХБТ развивается дисбиоз в печени, в крови, гепатит, снижается уровень неспецифического иммунитета и повышается уровень спе-цифического.
Заключение:АХБТ требует проведения антидисбиотической и гепатопротекторной терапии.

Вступление

Антихеликобактерная терапия (АХБТ) в настоящее время является стандартом лечения хронического гастрита и язвенной болезни, ассоциированных с Helicobacter pylori [1-4].

АХБТ предусматривает использование ингибиторов протонной формы (ИПП) для подавления кислотной секреции желудочными железами [5, 6], а также 2-3 антимикробных средства (антибиотики, метронидазол, соли висмута) [6, 7].

Негативными последствиями такого лечения является значительное снижение бактерицидной активности желудочного сока, зависящей от его кислот-ности [8], и развитие кишечного дисбиоза, обусловленного подавлением нормальной (пробиотической) микрофлоры антимикробными средствами [9]. В результате чего может возникнуть дисбиоз, от которого, в первую очередь, страдает печень [10].

Цель исследования

Определить состояния печени у крыс, получавших стандартный АХБТ.

Материалы и методы

Эксперименты были проведены на 20 крысах линии Вистар (самки, 10 месяцев, средняя живая масса 300 г), распределенных в 2 группы: 1-ая - контроль (норма), интактные животные, получавшие стандартный рацион вивария (полнорационный комбикорм), и 2-ая (опытная), получавшая per os ежедневно смесь из следующих препаратов: омепразола ("Фармак", Киев) в дозе 1,3 мг/кг, амоксила ("Киевмедпрепарат", Киев) в дозе 50 мг/кг и кларитромицина ("Киевмедпрепарат") в дозе 7,5 мг/кг в течение 8 дней.

Эвтаназию животных осуществляли на 12-й день опыта под тиопенталовым наркозом (20 мг/кг) путем тотального кровопускания из сердца.

В цельной крови определяли содержание лейкоцитов, долю нейтрофилов и лимфоцитов [11] и рассчитывали показатель иммунодефицита по соотношению лимфоциты/нейтрофилы.

В сыворотке крови определяли уровень "печеночных" маркеров (активность аланинтрансаминазы (АЛТ) [12] и щелочной фосфатазы (ЩФ) [13]), уровень маркеров воспаления [13]: содержание малонового диальдегида (МДА) [14] и активность эластазы [15], а также активность двух защитных ферментов: лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) [16] и каталазы (антиоксидантный фермент) [17].

В гомогенате печени (50 мг/мл 0,05 М трис-HCI буфера) определяли содержание МДА, активность эластазы, ЩФ, каталазы, лизоцима и

©И.Н. Шухтина, В.Л. Васюк, Л.М. Бобрик, 2015

уреазы (показатель микробного обсеменения) [18].

По соотношению активности каталазы и содержания МДА рассчитывали антиоксидантно-прооксидантный индекс АПИ [13], а по соотношению относительных активностей уреазы и лизоцима - степень дисбиоза по Левицкому [19].

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли в соответствии с рекомендациями [20] и представляли в виде средней величины (М) и ошибки средней величины (±m). Достоверными считали различия при $p<0,05$.

Обсуждение результатов исследования

В таблице 1 представлены результаты определения содержания лейкоцитов, нейтрофилов и лимфоцитов в крови крыс, получавших АХБТ. Из этих данных видно, что АХБТ в 2 раза снижает долю нейтрофилов (определяющих степень воспалительной реакции) и в 1,5 раза увеличивает долю лимфоцитов (отражающих степень специфического иммунного ответа). В результате этого соотношение лимфоциты/нейтрофилы увеличивается более чем в 3 раза, что свидетельствует о повышенном уровне иммунного ответа в результате АХБТ.

В таблице 2 представлены результаты определения биохимических показателей сыворотки крови. Как видно из этих данных, у крыс, получавших АХБТ, достоверно повышается активность АЛТ и ЩФ, что свидетельствует о гепатолизе и холестазе. Повышается достоверно и уровень маркеров воспаления эластазы и МДА, однако активность лизоцима (показатель неспецифического иммунитета) снижается на 18,3 %.

В таблице 3 представлены результаты определения биохимических показателей печени крыс, получавших АХБТ. Из этих данных видно, что АХБТ повышает в печени уровень маркеров воспаления: МДА на 63,8 % и эластазы на 24 %. Достоверно возрастает и активность ЩФ (показатель холестаза) - на 27,1 %. Активность уреазы, отражающей степень микробной обсемененности, увеличивается после АХБТ на 52,4 %, тогда как активность лизоцима снижается на 60,6 %.

Как следствие этого, степень дисбиоза после АХБТ в печени возрастает в 3,9 раза, а в сыворотке крови - в 8 раз (рис. 1). Напротив, индекс

Таблица 1

Влияние антихеликобактерной терапии (АХБТ) на уровень лейкоцитов в крови крыс (M±m, n=10)

Показатели	Контроль (норма)	АХБТ
Лейкоциты, г/л	13,3±0,3	14,0±0,3 p>0,05
Нейтрофилы, %	42,4±1,0	21,0±0,9 p<0,001
Лимфоциты, %	45,2±1,6	66,0±2,8 p<0,01
Лимфоциты/Нейтрофилы	1,07±0,05	3,14±0,09 p<0,01

Примечание: в этой и следующих таблицах: p – в сравнении с нормой

Таблица 2

Влияние АХБТ на биохимические показатели сыворотки крови крыс (M±m, n=10)

Показатели	Контроль (норма)	АХБТ
АЛТ, мк-кат/л	0,38±0,03	0,57±0,04 p<0,05
ЩФ, мк-кат/л	0,91±0,08	1,45±0,12 p<0,05
МДА, ммоль/л	0,56±0,03	0,69±0,03 p<0,05
Эластаза, мк-кат/л	141,5±8,8	177,2±5,6 p<0,05
Лизоцим, ед/л	131±8	107±4 p<0,05
Каталаза, мкат/л	0,27±0,01	0,25±0,01 p>0,05

Таблица 3

Влияние АХБТ на биохимические показатели печени крыс (M±m, n=10)

Показатели	Контроль (норма)	АХБТ
МДА, ммоль/кг	20,7±3,0	33,9±3,1 p<0,05
Эластаза, мкат/кг	0,25±0,01	0,31±0,02 p<0,05
ЩФ, мк-кат/кг	5,16±0,42	6,56±0,50 p<0,05
Уреаза, мк-кат/кг	0,21±0,02	0,32±0,02 p<0,01
Лизоцим, ед/кг	104±12	41±8 p<0,01
Каталаза, мкат/кг	6,33±0,08	6,26±0,06 p>0,3

АПИ, отражающий баланс антиоксидантных и прооксидантных систем, снизился в печени на 39,3 %, а в сыворотке - на 23,2 % (рис. 2).

Таким образом, АХБТ вызывает у крыс развитие дисбиоза, на фоне которого развивается воспаление в печени и системное воспаление. Возможной причиной развития дисбиоза может быть существенное снижение уровня неспецифического иммунитета, показателем которого является активность лизоцима [16].

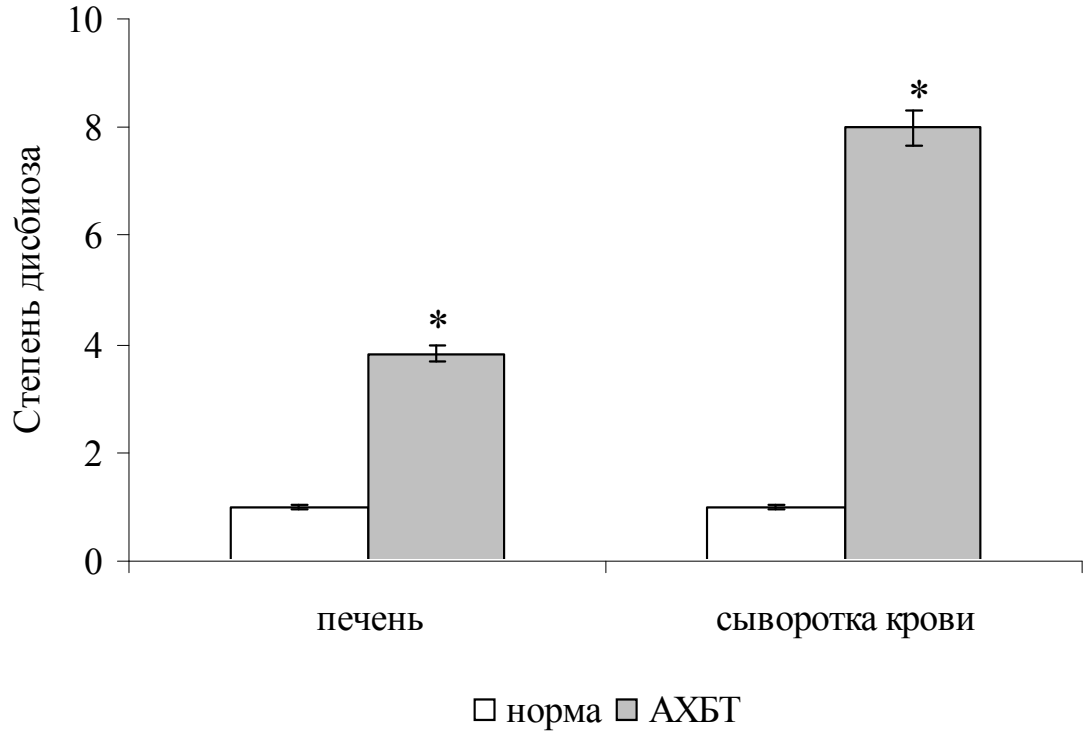

Рис. 1. Влияние АХБТ на степень дисбиоза в печени и в сыворотке крови крыс *- p<0,05 в сравнении с нормой

В то же время уровень специфического иммунитета, показателем которого является содержание лимфоцитов, после АХБТ возрастает, что необходимо учитывать при назначении иммуномодулирующих средств пациентам с язвенной болезнью, получающих АХБТ.

Наличие дисбиотических явлений у больных, получающих АХБТ, требует проведения антидисбиотической терапии с использованием препаратов про- и пребиотиков, а также стимуляторов неспецифического иммунитета [9].

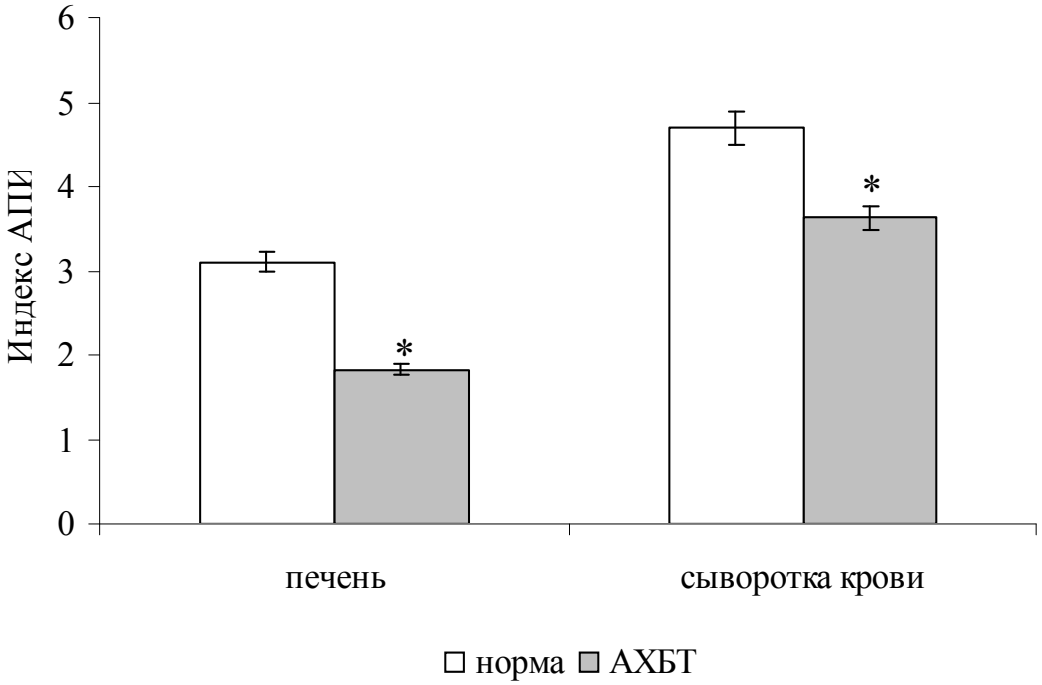

Рис. 2. Влияние АХБТ на индекс АПИ в печени и в сыворотке крови крыс *- p<0,05 в сравнении с нормой

Выводы

1.АХТБ вызывает развитие дисбиоза и, как следствие, системного воспа-ления и гепатита.

2.АХБТ стимулирует специфический иммунитет, однако угнетает неспецифический.

3. Пациенты, получающие АХБТ, нуждаются в проведении антидисбиотической терапии.

Перспективы дальнейших исследований

Будут продолжены поиски в разрабатываемом научном направлении.

Литература. 1. Pattison C. Ph. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease: Evolution to revolution to resolution / C. Ph. Pattison, M. J. Combs, B. J. Marshall // Amer. J. Roentgenol. - 1997. - 168, № 6. - P. 1415-1420. 2. Гоженко А. І. Виразкова хвороба: етіологія і патогенез / А. І. Гоженко, А. О. Авраменко // Досягнення біології та медицини. - 2004. - № 1 (3). - С. 108-111. 3. Циммерман Я. С. Helicobacter pylori-инфекция: внежелудочные эффекты и заболевания (критический анализ) / Я. С. Циммерман // Клиническая медицина. - 2006. - № 4. - С. 63-67. 4. Цодиков Г. В. Достижения и перспективы изучения Helicobacter pylori-инфекции / Г. В. Цодиков, А. М. Зякун, Е. В. Климова // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2011. - № 2. - С. 46-49. 5. Харченко Н. В. Сучасний підхід до проведення протигелікобактерної терапії у хворих на виразкову хворобу / Н. В. Харченко, М. А. Барчук // Журн. практ. лікаря. - 2001. - № 3. - С. 24-27. 6. Преимущества и недостатки современных стратегий лечения язвенной болезни / В. Г. Передерий, С. М. Ткач, О. В. Швец [и др.] / / Фармакологічний вісник. - 1999. - № 5. - С. 38-43. 7. Скрыпник И. Н. Обоснование комплексной терапии для лечения больных с пептической язвой и сопутствующими заболеваниями органов пищеварения / И. Н. Скрыпник // Укр. мед. часопис. - 2001. - № 5 (25). - С. 111-115. 8. Якименко Д. М. Кислотообразующая функция желудка при старении человека / Д. М. Якименко // Пробл. старения и долголетия. - 2000. - т. 9, № 2. - С. 105-112. 9. Левицкий А. П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А. П. Левицкий, Ю. Л. Волянский, К. В. Скидан. - Харьков: ЭДЭНА, 2008. - 100 с. 10. Исаева Г. Ш. Возможное участие бактерий рода Helicobacter в патогенезе гепатобилиарных заболеваний / Г. Ш. Исаева // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2008. - № 4. - С. 14-22. 11. Базарнова М. А. (ред.). Руководство по клинической лабораторной диагностике. Ч. 1 / М. А. Базарнова. - К.: Вища школа, 1981. - С. 55. 12. Горячковский А. М. Клиническая биохимия в лабораторной диагностике / А. М. Горячковский - изд. 3-ье. - Одесса: Экология, 2005. - 616 с. 13. Биохимические маркеры воспаления тканей ротовой полости: метод. рекомендации / А. П. Левицкий, О. В. Деньга, О. А. Макаренко [и др.] - Одесса, 2010. - 16 с. 14. Стальная И. Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. В кн.: Современные методы в биохимии / И. Д. Стальная, Т. Г. Гаришвили. - М.: Медицина, 1977. - С. 66-68. 15. Левицкий А. П. Методы определения активности эластазы и ее ингибиторов: методические рекомендации / А. П. Левицкий, А. В. Стефанов. - К.: ГФЦ, 2002. - 15 с. 16. Левицкий А. П. Лизоцим вместо антибиотиков / А. П. Левицкий. - Одесса: КП ОГТ, 2005. - 74 с. 17. Гирин С. В. Модификация метода определения активности каталазы в биологических субстратах / С. В. Гирин // Лабор. диагностика. - 1999. - № 4. - С. 45-46. 18. Гаврикова Л. М. Уреазная активность ротовой жидкости у больных с острой и хронической инфекцией челюстно-лицевой области / Л. М. Гаврикова, И. Т. Сегень // Стоматология. - 1996. - Спецвыпуск. - С. 49-50. 19. Патент на корисну модель Україна 43140, МПК (2009) G01N 33/48. Спосіб оцінки ступеня дисбіозу (дисбактеріозу) органів і тканин / Левицький А.П., Деньга О. В., Селіванська І.О. [та ін.]. - Опубл. 10.08.2009, Бюл. № 15. 20. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - К.: Морион, 2000. - 320 с.

ВПЛИВ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ НА СТАН ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ

І.М. Шухтіна, В.Л. Васюк, Л.М. Бобрік

Мета: визначити стан печінки після АГБТ.

Методи дослідження: щурі, які отримували протягом 8

днів щодня per os омепразол (1,3 мг / кг), амоксил (50 мг / кг) і кларитроміцин (7,5 мг / кг). Евтаназія на 12-й день. У крові визначали лейкоцити, в сироватці АЛТ, ЛФ, МДА, еластазу, лізоцим і каталазу, у печінці МДА, еластазу, ЛФ, каталазу, лізоцим і уреазу. За співвідношенням каталази і МДА розраховували антиоксидантно-прооксидантний індекс АПІ, а за співвідношенням відносних активностей уреази і лізоциму - ступінь дисбіозу.

Результати: після АГБТ розвивається дисбіоз у печінці, в крові, гепатит, знижується рівень неспецифічного імунітету і підвищується рівень специфічного.

Висновок: АГБТ вимагає проведення антидисбіотичної і гепатопротекторної терапії.

Ключові слова: антигелікобактерна терапії, печінка, сироватка, дисбіоз, запалення.

INFLUENCE OF ANTIHELICOBACTER THERAPY ON THE HEPATIC STATE IN RATS

I.N.Shukhtina, V.L.Vasyuk, L.M.Bobrik

Objective: To determine the state of liver after antihelicobacter therapy.

Methods: rats were treated with Omeprazole (1.3 mg / kg) Amoxil (50 mg / kg) and Clarithromycin (7.5 mg / kg) for 8 days per os daily. Euthanasia was effected on the 12th day. Leukocytes were determined in blood; ALT, alkaline phosphatase in serum, MDA, elastase, lysozyme, catalase; catalase, urease and lysozyme in liver - MDA, elastase, alkaline phosphatase. By the ratio of catalase and MDA antioxidant-prooxidant index IPA was calculated and by the ratio of the relative activities of urease and lysozyme - the degree of dysbiosis was determined.

Results: After antihelicobacter therapy dysbiosis develops in the liver, blood, hepatitis, the level of nonspecific immunity decreases and the level of specific immunity increases.

Conclusion: antihelicobacter therapy requires antidisbiotic and hepatoprotective therapy.

Key words: antihelicobacter therapy, liver, serum, dysbiosis, inflammation.

GU "Ukrainian SRI of Transport Medicine (Odessa)

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Odessa Regional Medical Center

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.200-204.

Надійшла до редакції 20.02.2015
Рецензент – проф. О.І. Федів
© И.Н. Шухтина, В.Л. Васюк, Л.М. Бобрик, 2015

УДК 616.314.18-002.4-031.81

О.М. Виноградова,

Р.Ю. Шкребнюк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

ДИФЕРЕНЦІЙНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ТКАНИН ПАРОДОНТА НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

***Ключові слова**: цукровий діабет, захворювання тканин пародонта, лікування, профілактика.*

***Резюме**. У роботі представлено огляд наукової літератури, присвячений актуальній темі захворювань тканин пародонта на тлі цукрового діабету. Розглянуто численні схемі лікування та профілактики захворювань тканин пародонта у хворих на цукровий діабет. Відмічено, що особливості прояву генералізованого пародонтиту при даній патології не мають прямої залежності від тривалості перебігу основного захворювання, а визначаються його тяжкістю. Встановлено, що лікування генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету має бути комплексним.*

Цукровий діабет є важливою медичною і соціальною проблемою людства у зв'язку з високою розповсюдженістю і хронічним перебігом захворювання. Впродовж останніх десятиліть у багатьох країнах світу спостерігається неухильний ріст захворюваності та розповсюдженості цукрового діабету, що дозволило іноземним авторам кваліфікувати ці процеси як нову епідемію неінфекційного характеру кінця XX - початку XXI століття - епідемію діабету. Згідно з оцінкою експертів Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, якщо на сьогодні у світі налічується 160 млн. хворих на цукровий діабет, що складає 2-3 % населення планети, то до 2025 року їх кількість зросте до 330 млн. чоловік. Не менш гострою є ця проблема і для України, де також відмічається приріст патології, при цьому близько 70 % хворих знаходяться в стані хронічної декомпенсації цукрового діабету, незалежно від його типу [1, 12, 21].

Захворювання тканин пародонта є однією з актуальних проблем сучасної стоматології. За даними ВООЗ на запальні захворювання тканин пародонта страждає, в даний час, 70-90 % дорослого населення земної кулі. У хворих на цукровий діабет практично у 100 % випадків виявляється хронічний генералізований пародонтит різного ступеня тяжкості. Цукровий діабет впливає на швидке прогресування захворювань тканин пародонта, відзначається більш тяжкий характер захворювання із значним уповільненням регенеративних і репаративних процесів [4, 5, 6, 22].

Широке розповсюдження запальних захворювань тканин пародонта та збільшення питомої ваги прогресуючих варіантів перебігу генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет ставить проблему діагностики і лікування даної патології в число найбільш актуальних [7, 8, 16, 23].

Численні дослідження дозволили апробувати нові схеми лікування та профілактики захворювань тканин пародонта, асоційованих з цукровим діабетом.

Так, за даними Гудар'яна О.О., у хворих із латентним перебігом генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету виявлено зміни в ліпідному спектрі плазми крові, які мають атерогенне направлення, що було підставою для включення в комплексну терапію цього типу захворювання гіполіпідемічного препарату - симвастину. Розробка концептуальних схем комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет 2-го типу проводилась у співпраці з лікарями ендокринологами та терапевтами загального фаху. Водночас всі хворі отримували за показаннями комплексне стоматологічне лікування, яке включало не тільки терапевтичне втручання, але і лікування у стоматологів-хірургів та ортопедів. Для елімінації аеробної і анаеробної мікрофлори з пародонтальної еконіші, після визначення її чутливості до ряду антибактеріальних препаратів у цієї категорії хворих вибрано антибіотик амоксиклав. Встановлені розлади в імунному статусі хворих із прогресуючим перебігом генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті 2-го типу, зумовили необхідність включення в схему лікування цих пацієнтів імуномодулятора, який би одночасно здійснював корегуючу дію на гуморальні і клітинні імунні реакції, а також на ліквідацію дисбалансу в цитокіновому профілі. За своїми фармакокінетичними властивостями таким імуномоделюючим препаратом, згідно даних літератури, став поліоксидоній. У комплексній схемі лікування хворих з прогресуючим генералізованим пародонтитом при цукровому діабеті 2-

© О.М. Виноградова, Р.Ю. Шкребнюк, 2015

го типу для ліквідації розладів процесів кісткового метаболізму і ремоделювання був використаний комплекс остеотропних препаратів - альфакальцидол і остеогенон. Гіполіпідемічна терапія проводилась препаратом флувастин [11, 12].

Згідно досліджень Саноян В.В., після проведеної базової терапії пацієнтам з генералізованим пародонтитом проводили місцеве лікування запропонованим складом, імобілізованим на ентеросгелі, який містить мелоксикам (Мелбек) та розчин мірамістину. Склад для лікування генералізованого пародонтиту використовували наступним чином: інстиляції у пародонтальні кишені та аплікації на ясна протягом 1 години, щодня до повного зникнення ознак запалення ясен (протягом 5-8 діб). Пацієнтам із генералізованим пародонтитом і супутнім цукровим діабетом протизапальні препарати та сорбенти призначали в місцевій та загальній терапії. Дози нестероїдного протизапального препарату (мелоксикам) і ентеросорбенту (ентеросгель) для загального прийому були підібрані згідно з загальноприйнятими схемами застосування даних препаратів. Лікування узгоджувалося з ендокринологом. Розроблений Саноян В.В. комплексний метод патогенетичного медикаментозного лікування пацієнтів з генералізованим пародонтитом при цукровому діабеті дозволив скоротити терміни лікування та досягти ремісії процесу протягом року у 91,3% пацієнтів [8,18].

У роботі Мохорт О.М. досліджено, що розвиток ураження судин та нервових волокон при цукровому діабеті пов'язаний з гіперглікемією, яка викликає передумови для активізації незалежних від інсуліну шляхів утилізації глюкози, а саме - сорбітолового. При цьому активність одного із ферментів сорбітолового шляху - альдозоредуктази, різко підвищується. Доведено, що саме вона є одним із ведучих факторів виникнення ангіопатій, які спричиняють значні патологічні зміни у тканинах пародонту. Можливість патогенетичної терапії генералізованого пародонтиту при цукровому діабеті стала можливою завдяки використанню блокатора альдозоредуктази - ізодібуту, який запобігає накопиченню сорбітолу в кришталику ока, нервах, аорті, попереджує розвиток катаракти, нейро- та ангіопатій, активує процеси обміну в головному мозку і виявляє ангіопротекторний ефект на рівні мікроциркуляторного русла. Проведені експериментальні дослідження показали, що ізодібут нормалізує проникність судин, завдяки чому зменшується запальний процес у тканинах пародонта. Результати клінічного застосування ізодібуту при лікуванні генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет вказують на позитивний лікувальний ефект препарату. Усі хворі відзначали зникнення неприємного запаху з рота, значно зменшувались або повністю зникали біль, набряк та кровотеча ясен, виділення ексудату з пародонтальних кишень. Зменшувалася рухомість зубів [14].

У результаті проведених досліджень Назаренко З.Ю. довела наступне: морфологічні зміни в яснах хворих на хронічний генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету залежать від тяжкості клінічного перебігу цукрового діабету. Поряд із змінами судин мікроциркуляторного русла ясен, характерними для хронічного генералізованого пародонтиту, спостерігається специфічне для цукрового діабету ураження мікросудин - мікроангіопатія. У запропонованій схемі лікування застосовували препарат "Діоцинкохім" - композицію, яка має антисептичну дію. Стабільність антимікробного ефекту солей сірчанокислого кобальту і цинку, наявність у складі діоксидину, ефективність якого підвищується при поєднанні з кобальтом сірчанокислим, дозволяють відносити композицію до ряду антисептиків широкого спектра дії. "Діоцинкохіму" не властиві токсичний, подразнюючий та сенсибілізуючий вплив, і набуває особливого значення при лікуванні пародонтиту у пацієнтів на тлі супутньої патології. У зв'язку з наявністю у складі пасти вищеназваних засобів вона володіє широким спектром антимікробної дії, одонтропними властивостями, покращує мікроциркуляторні процеси, стимулює репаративну регенерацію та може бути використана в клініці терапевтичної стоматології для лікування карієсу та його ускладнень, для лікування хронічного генералізованого пародонтиту та захворювань слизової оболонки порожнини рота. Аналіз результатів комплесної терапії хронічного генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету у віддалені терміни після лікування показав, що у хворих, яким призначали місцеву терапію з використанням композиції "Діоцинкохім", спостерігалася тривала клінічна стабілізація запального процесу в тканинах пародонта [19].

Автори Чоп'як В.В., Інкелевич М.Ю., Борисенко А.В. та інші вивчали ефективність застосування при пародонтиті, асоційованому з цукровим діабетом, препарату "Амізон", відомого, як протизапальний та імуномоделюючий засіб, а також антисептика "Лісобакт" [3, 9,10, 20].

З метою усунення патологічної ситуації у хворих на генералізований пародонтит на тлі цукрового діабету, усунення гіпоксії тканин, Сажина

О.С. запропонувала метод гіпербаричної оксигенації, який дозволяє впливати на основні ланки патологічного процесу. Проведені до цього часу численні клінічні дослідження підтвердили високу ефективність гіпербаричної оксигенації при лікуванні різноманітної патології. Гіпербаричний кисень діє не тільки як засіб для покращання стану мікроциркуляції та ліквідації наслідків гіпоксії в тканинах пародонта, а також демонструє позитивний вплив на анаеробну флору порожнини рота. Також гіпербаричний кисень проявляє імнокорегуючу дію, реалізує седативний, гіпосенсебілізуючий ефект, активує репаративні процеси в тканинах пародонта, посилює дію ряду медикаментозних препаратів, у тому числі протизапальних, що дозволяє скоротити їх дози, а також терміни лікування пацієнтів [17].

Висновки

Загальновизнаною є точка зору, що лікування генералізованого пародонтиту на тлі цукрового діабету має бути комплексним. Воно повинно включати в себе ряд заходів, що забезпечують раціональне лікування усього симптомокомплексу змін у пародонті, лікувальних заходів, направлених на ліквідацію соматичного захворювання, яке обтяжує розвиток запального процесу в пародонті та гігієнічні і профілактичні заходи, що стабілізують результати лікування, попереджують рецидиви та подальше прогресування патологічного процесу. Однак, незважаючи на різноманіття фармакологічних засобів, що застосовуються при захворюваннях пародонта на тлі цукрового діабету, необхідне подальше удосконалення лікувально-профілактичних схем, скерованих на усі патогенетичні ланки.

Література. 1. Бабіна О.О. Спосіб комплексного лікування пародонтиту у дітей, хворих на цукровий діабет / О.О. Бабіна, І.О. Падалка, В.Ф. Почерняева // Реєстр галузевих нововведень (випуск 13-19). - К., 2003. - С. 102. 2. Бобирьов В.М. Експериментальні та клінічні основи застосування антиоксидантів як засобів лікування та профілактики пародонтиту / В.М. Бобирьов, Т.П. Скрипникова // Дент Арт. - 1995. - № 1. - С. 18-22. 3. Борисенко А.В. Микробиологическое обоснование использования амизона как препарата с выраженным бактерицидным действием относительно пародонтогенных облигатных анаэробов / А.В. Борисенко, Л.И. Тивоненко, Н.В. Ахрамеева // Современная стоматология. - 2004. - № 3. - С. 50-52. 4. Вишняк П.Н. Генерализованные заболевания пародонта (пародонтоз, пародонтит) / П.Н. Вишняк. - К., 1999. - 120 с. 5. Грудянов А.И. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Стариков // Пародонтология. - 1998. - № 2. - С. 6-17. 6. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский, А.В. Борисенко. - К.: Здоров'я, 2000. - 308 с. 7. Есаян Л.К. Роль местного лечения пародонтита в регуляции кислотно-основного равновесия в полости рта при сопутствующем сахарном диабете 2 типа / Л.К. Есаян // Вісн. стоматол. - 2005. - №3. - С. 33-39. 8. Изучение иммунологических показателей сыворотки крови больных генерализованным пародонтитом на фоне сахарного диабета II типа / С.П. Ярова, В.В. Саноян, А.Ю. Белоус [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. - 2009. - Вип. 4. - С. 177-180. 9. Куцевляк В.Ф. Опыт применения препарата Лисобакт в клинике терапевтической стоматологии / В.Ф. Куцевляк // Применение препаратов Стоматидин и Лисобакт в стоматологической практике. - К., 2003. - С. 32-40. 10. Ларионова Л.В. Морфолого-микробиологические особенности воспалительной стоматологической патологии (периодонтитов, пародонтитов, альвесли тов, ятрогекии) / Л.В. Ларионова, Т.А. Чалая, М.Ю. Инкелевич // Укр. морфол. альманах. - 2005. - № 1. - С. 40-43. 11. Мащенко И.С. Содержание IL-i? у больных генерализованным пародонтитом, страдающих сахарным диабетом II типа / И.С. Мащенко, А.А. Гударьян // Современная стоматол. - 2005. - №1. - С. 61-63. 12. Мащенко І.С. Характер клінічних, мікробіологічних та імунологічних порушень у хворих на генералізований пародонтит при цукровому діабеті 2 типу / І.С. Мащенко, О.О. Гудар'ян // Новини стоматол. - 2007. - №2 (51). - С. 22-28. 13. Мельничук Г.М. Стан мікробіоценозу порожнини рота та пародонтальних кишень у хворих на хронічний генералізований пародонтит / Г.М. Мельничук, Л.В. Морозова, М.М. Пожарицька // Вісн. стоматол. - 1997. - № 3. - С. 341-343. 14. Мохорт О.М. Особливості комплексного лікування генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет: Автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец: 14.01.22 "Стоматологія"/ О.М. Мохорт. - Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. - Київ, 2000. - 19 с. 15. Пушенко А.И. Стоматологические проявления сахарного диабета в полости рта / А.И. Пушенко, И.С. Киндрась // Вопросы экспериментальной и клинической стоматологии. Сб.научных трудов. - Харьков, 2004. - Вып.8. - С. 37-39. 16. Сахарный диабет и воспалительные процессы в полости рта / М.А. Райан, Р. Вильямс, С. Гросси [и др.] // Пародонтология. - 2006. - №4(40). - С. 62-65. 17. Сажина О.С. Гіпербарична оксигенація у комплексному лікуванні дистрофічно-запальних захворювань пародонта: Автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец: 14.01.22 "Стоматологія"/ Сажина Оксана Сергіївна. - Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Щукіна. - Київ, 2009. - 19 с. 18. Саноян В.В. Оцінка ефективності лікування хронічного генералізованого пародонти ту у хворих на цукровий діабет типу 2 шляхом застосування фізичних та імунологічних показників ротової рідини: Автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук: спец: 14.01.22 "Стоматологія"/ Саноян Вікторія Володимирівна. - Українська медична стоматологічна академія. - Полтава, 2013. - 21 с. 19. Хоружая Р.Е. Лечение больных пародонтитом на фоне сахарного диабета / Р.Е. Хоружая, Е.В. Комаревская // Вестник неотложной и восстановительной медицины. - 2003. - Т.4, №4. - С.650-654. 20. Чоп'як В.В. Досвід використання препарату "Лісобакт" в комплексному лікуванні хворих на хронічні тонзиліти і/або фарингіти та генералізовані пародонтити в стадії загострення. Методичні рекомендації / В.В. Чоп'як, Г.М. Гавриляк. - Львів, 2003. - 12 с. 21. Matthews D.C. The relationship between diabetes and periodontal disease / D.C.Matthews // Journal of the Canadian Dental Association. - 2002. - Vol.68. - P.161-164. 22. Straka M. Пародонтит и диабет / M. Straka // Новое в стоматологии. - 2002. - №8(108). - С.32-35. 23. Straka M. Пародонтология 2000: Часть III. Этиопатогенез заболеваний пародонта / M. Straka // Новое в стоматологии. - 2000. - №4 (84). - С.49-54.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

О.М. Виноградова, Р.Ю. Шкребнюк

Резюме. В работе представлен обзор научной литературы, посвященный актуальной теме заболеваний пародонта на фоне сахарного диабета. Рассмотрены многочисленные схемы лечения и профилактики заболеваний пародонта у больных сахарным диабетом. Отмечено, что особенности проявления генерализованного пародонтита при данной патологии не имеют прямой зависимости от длительности течения основного заболевания, а определяются его тяжестью. Установлено, что лечение генерализованного пародонтита на фоне сахарного диабета должно

быть комплексным.

Ключевые слова: сахарный диабет, заболевания пародонта, лечение, профилактика.

DIFFERENTIAL METHODS OF TREATMENT OF PERIODONTAL DISEASES AGAINST A BACKGROUND OF DIABETES

O.M. Vinogradova, R.Yu. Shkrebnyuk

Abstract. A review of the scientific literature concreting actual problem of periodontal disease against a background of diabetes is presented in the paper. Numerous schemes of prevention and treatment of periodontal disease in patients with diabetes are considered. It has been noted that the features of generalized periodontitis presentation at given pathology condition are not directly dependent on the duration of the course of the underlying disease, but determined by its severity. It has been established that treatment of generalized periodontitis against a background of diabetes should be comprehensive and include a number of measures aimed at systemic disease elimination that burden the development of inflammation in periodontion of relapses and further progression of pathological processes.

Key words: diabetes, periodontal disease, treatment, prevention.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.205-208.

Надійшла до редакції 05.02.2015

Рецензент – проф. О.Б. Бєліков

© О.М. Виноградова, Р.Ю. Шкребнюк, 2015

УДК 611.018.74:616.13/.16-008:[616.98:578.828ВІЛ

Х.І. Возна,

В.Д. Москалюк,

В.Д. Сорохан

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

ЕНДОТЕЛІЙ: ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ЙОГО ДИСФУНКЦІЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ З МАТЕРІАЛАМИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Ключові слова: *ендотелій, ендотеліальна дисфункція, кардіоваскулярна патологія, ВІЛ-інфекція/СНІД.*

Резюме. *Наведено сучасні відомості про фізіологію ендотелію та патогенез ендотеліальної дисфункції. Особлива увага приділена взаємозалежним впливам багатьох вазоактивних субстанцій ендотеліального походження, передусім оксиду азоту (NO) та ендотелінів. Попри загальновизнане значення дисфункції ендотелію при кардіоваскулярній і церебральній патології, значна увага приділена ролі цього явища при ряді інших соматичних та інфекційних недугах, зокрема при ВІЛ-інфекції/СНІДі.*

Завдяки інтенсивним і різнобічним дослідженням сьогодні стало очевидно, що ендотелій є складною метаболічною системою й активно функціонуючим органом, що регулює багато фізіологічних процесів [1, 2]. Регуляторні функції ендотелію здійснюються завдяки його активній синтетичній ролі.

В ендотелії мікроциркуляторного русла переважає обмінна, а магістральних судин - метаболічна і синтетична функції.

Метаболічна функція ендотелію включає, крім синтезу речовин, захоплення й інактивацію деяких субстанцій, циркулюючих у крові (ацетилхолін, гістамін, брадикінін, катехоламіни та ін.) [3].

Крім цього ендотелій забезпечує безперервний обмін речовин між тканинами і кровотоком, синтезує речовини базальної мембрани [4].

Речовини, що продукуються ендотелієм, можна розподілити на групи за різноманітними ознаками. У роботі Кужелової М. та ін. (2004) [5] субстанції ендотеліального походження згруповані за величиною молекулярної маси:

1) з низькою молекулярною масою: оксид азоту; простациклін; аденозин; ендотелін; тромбоксан А2 - ТХА2; простагландин Н2; тромбоцитактивуючий фактор (PAF);

2) з вищою молекулярною масою: інтерлейкін-1; гормони росту - фактор росту тромбоцитів (PDGF);

3) з високою молекулярною масою: фактори гемостазу і фібринолітичної системи.

З іншого боку, в роботі Малахова В. А. (2009) [6] ендотеліальні фактори класифіковані за функціональними особливостями:

1) вазоконстриктори;

2) вазодилятатори;

3) речовини, що впливають на гемостаз і фібриноліз.

За швидкістю утворення в ендотелії різні біологічно активні речовини можна розподілити на наступні групи [7]:

1) речовини, що постійно утворюються в ендотелії (NO, простациклін);

2) речовини, що накопичуються в ендотелії і виділяються з нього при його стимуляції, активації або пошкодженні (фактор Віллебранда, тканинний активатор плазміногену та ін.);

3) речовини, які у фізіологічних умовах практично не утворюються, проте їх синтез різко збільшується при активації/пошкодженні ендотелію (ендотелін-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин);

4) речовини, що є рецепторами ендотелію (тромбомодулін, рецептор протеїну С).

У роботі Малої Л. Т. та ін. (2000) [8] наведена найбільш містка й повна класифікація ендотеліальних факторів:

1) вазоактивні субстанції (дилятатори і констриктори);

2) фактори росту (промоутери й інгібітори росту);

3) медіатори запалення (молекули адгезії й антигени);

4) гемостатичні і тромботичні фактори (про- й антиагреганти).

Найважливішою з функцій ендотелію визнається регуляція судинного тонусу. Ще R.F. Furchgott і J.V. Zawadzki виявили, що розслаблення судин після додавання ацетилхоліну відбувається внаслідок вивільнення ендотелієм ендотеліального фактору релаксації (ЕФР - EDRF - endothelium derived relaxing factor) і активність цього процесу залежить від цілісності ендотеліальної вистилки

©Х.І. Возна, В.Д. Москалюк, В.Д. Сорохан, 2015

[1, 9]. Новим проривом у вивченні ендотелію було виявлення рядом вчених [11] хімічної природи ЕФР - оксид азоту. При цьому було встановлено, що більшість вазорегулюючих речовин діють на судинну стінку за допомогою універсального механізму - синтезу ендотелієм NO. Оксид азоту, що утворюється з L-аргініну при участі ферменту NO-синтази активує в гладком'язових клітинах гуанілатциклазу, стимулюючу синтез циклічного гуанозинмонофосфату (ц-ГМФ) [11]. Циклічний гуанозинмонофосфат є основним внутрішньоклітинним месенджером у серцево-судинній системі й обумовлює розслаблення судин, гальмування активності тромбоцитів і макрофагів [12]. Ефекти оксиду азоту залежать від його концентрації, місця продукції, ступеня дифузії крізь судинну стінку, генерації речовин з наявністю оксиду азоту, здатності взаємодіяти з кисневими радикалами, рівня інактивації [13]. Існує 2 рівні секреції оксиду азоту:

1) базальна секреція NO у фізіологічних умовах підтримує тонус судин у спокої і забезпечує неадгезивність ендотелію щодо клітин крові [4];

2) стимульована секреція NO (у ролі стимулів виступають ацетилхолін, брадикінін, гіпоксія, механічна деформація, напруга зрушення), забезпечує вазодилятацію у відповідь на приплив крові [1, 14].

У ході глибокого вивчення природи NO-синтази (NOS) виявлені 3 її типи [15]. NOS 1-го типу - нейрональна (за локалізацією першого виявлення), експресується в нервовій тканині, скелетних м'язах, кардіоміоцитах, епітелії бронхів і трахеї [16]. Це конституціональний фермент, що модулюється внутрішньоклітинним рівнем іонів кальцію і бере участь у механізмах пам'яті, координації між нервовою активністю та судинним тонусом, реалізації больового подразнення [17]. NOS 2-го типу локалізована в ендотеліоцитах, кардіоміоцитах, гладком'язових клітинах, гепатоцитах, але основне її джерело - макрофаги [16]. Це індуцибельна форма NOS, незалежна від внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію, наслідком активації якої є гіперпродукція оксиду азоту, аж до цитотоксичних рівнів. В індукції цього типу ферменту беруть участь прозапальні цитокіни, ендотоксини [18]. Третій тип NOS - ендотеліальний фермент (за місцем первинного виявлення), це конституціональний мембранозв'язаний фермент, що регулюється вмістом кальцію. При активації цього ферменту [16] в ендотелії синтезуються фізіологічні рівні оксиду азоту, що забезпечують релаксацію гладких міоцитів. Вважається, що порушення синтезу фізіологічних концентрацій оксиду азоту відіграє найважливішу роль у механізмах ініціації і прогресу ендотеліальної дисфункції [19]. Вазопротекторні функції NO, крім участі у вазорегуляції, полягають у модуляції вивільнення вазоактивних медіаторів, пригніченні адгезії лейкоцитів до судинної стінки. Це відбувається за допомогою інгібіції експресії молекул адгезії VCAM-1, ICAM-1, Е-селектину, зниження стабільності м-РНК моноцитарного хемотаксичного фактору, тобто оксид азоту перешкоджає прилипанню, а потім і проникненню в судинну стінку лейкоцитів. Механізми антипроліферативної дії NO припускають його участь в ремоделюванні судинної стінки шляхом пригнічення мітогенезу і проліферації гладком'язових клітин і фібробластів [20]. Крім цього, NO пригнічує експресію прозапальних генів судинної стінки, зокрема транскрипційного фактору NF-kB. Важлива участь NO в пригніченні активації, секреторних функцій, адгезії й агрегації тромбоцитів шляхом підвищення в них рівня ц-ГМФ [1, 21].

До судинорозширювальних субстанцій крім NO належать простациклін, ендотеліальний фактор гіперполяризації, натрійуретичний С-пептид, адреномодулін [8]. Простациклін (PG12), що продукується в ендотелії, медії й адвентиції судин при дії напруги зрушення, гіпоксії, деяких медіаторів, через механізм активації циклічного аденозинмонофосфату (Ц-АМФ) розслабляє гладкі м'язи медії. Простациклін належить до найбільш ефективних природних інгібіторів агрегації тромбоцитів, але не впливає на їх адгезію [22].

Баланс в системі вазорегуляції забезпечується, крім вазодилататорів активним функціонуванням констрикторних агентів. З цих позицій постає перспективність вивчення ендотелінів і модуляторів їх активності [23].

Поліпептидна природа і структура ендотеліну-1 вивчена колективом дослідників у 1988 р. [24]. Різноманіття ендотелінопосередкованих ефектів деякою мірою обумовлене поліморфізмом самого ендотеліну і його локалізації. Виділені 3 ізоформи ендотеліну й уточнені джерела їх синтезу: ендотелін-1 виробляється головним чином в ендотелії і гладко-м'язових клітинах судин, меншою мірою - нейронами і клітинами деяких внутрішніх органів; джерела ендотеліну-2 - нирки, кишківник, міокард, плацента і матка, а ендотеліну-3 - головний мозок, травний канал, легені та нирки. У низьких концентраціях ендотелін-1 забезпечує вазодилятаційний ефект, а у високих - вазоконстрикцію артерій і вен шляхом активації Ca2+-каналів, спричиняє проліферацію гладких міоцитів і фібробластів судинної стінки, бере участь у про-

цесі програмованої клітинної загибелі - апоптозі, забезпечує експресію адгезивних молекул [25].

Фізіологічним антагоністом синтезу ендотеліну-1 є оксид азоту, з другого боку, відсутність вазоконстрикторного ефекту ендотеліну-1 є стимулюючим фактором продукції NO. У ряді досліджень вивчені корелятивні зв'язки між ендотеліном-1 і маркерами метаболізму оксиду азоту (нітрит/нітрати): у здорових осіб не було кореляції між цими показниками, навпаки, між рівнем артеріального тиску, периферичним судинним опором і значеннями ендотеліну-1 в плазмі крові відмічений позитивний зв'язок [26].

У нормально функціонуючому ендотелії переважає вивільнення вазорелаксуючих речовин. Проте в певних кровоносних судинах (периферичні вени і великі церебральні артерії) нормальний ендотелій схильний до продукції судинозвужуючих речовин, зокрема супероксиду аніону й тромбоксану А2.

Здоровий ендотелій підтримує інтактною люмінальну поверхню і регулює антикоагулянтні, фібринолітичні та антитромботичні механізми [27].

Антитромботичні ефекти ендотелію виражаються в пригніченні адгезії та агрегації тромбоцитів оксидом азоту і простацикліном [1, 28].

Різноманітні механізми взаємодії ендотеліальних та імунокомпетентних клітин. Так, ендотеліальна стінка розглядається як ланка імунологічних реакцій при ряді автоімунних і запальних захворювань, що лежить в основі гіперчутливості сповільненого типу, відторгнення трансплантату, формування імунної відповіді на вірусні, бактерійні та паразитарні агенти. При розвитку імунного запалення ендотелій стає однією з мішеней дії цитокінів (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин, трансформуючий фактор росту), в той же час ендотеліальні клітини активно беруть участь і в продукції ряду цитокінів (інтерлейкін-1, інтерлейкін-6), виконуючи імунорегуляторну функцію. Медіаторне пошкодження ендотелію може призвести до його дисфункції, оголення або фокального клітинного некрозу [4].

Вивчення стану ендотелію судин при різноманітних патологічних процесах віднедавна стало звичним явищем у наукових дослідженнях [29]. Передусім було встановлено, що порушення функціонального стану ендотелію, зокрема активація та проліферація ендотеліальних клітин, цитокінова реакція та утворення інших прозапальних медіаторів, відіграє важливу роль при багатьох серцево-судинних захворюваннях (ішемічній хворобі серця, ішемічному інсульті), системних хронічних захворюваннях, що супроводжуються ангіопатією (цукровому діабеті, гіпертонічній хворобі), системному ендотоксикозі (гестозі) та ін. Результати експериментальних і клінічних досліджень останніх років підтвердили теорію про важливий причинно-наслідковий зв'язок між виникненням і/або прогресуванням атеросклерозу та функціональним станом ендотелію [30].

Доведена активна участь ендотелію в різноманітних процесах у фізіологічних умовах і при різних патологічних станах: ендотеліоцити беруть безпосередню участь у вазорегуляції за допомогою продукції факторів вазодилятації і вазоконстрикції, імунопатологічних та оксидантних реакціях. У переважній більшості порушення тієї або іншої функції ендотелію залежить від локалізації патологічних процесів, переважання тих чи інших медіаторів запалення, наявності гемодинамічних порушень. Результати сучасних досліджень дозволяють вважати, що ендотеліальна дисфункція - один з найважливіших незалежних факторів ризику при діабеті, атеросклерозі, гіпертонії, сепсисі, злоякісних захворюваннях.

Дослідження ендотеліальної дисфункції, під якою розуміють дисбаланс в системі продукції і функціонування численних судинних факторів з порушенням гомеостазу судинної стінки, знайшло віддзеркалення у великій кількості робіт у галузі кардіології [8]. Це дозволило поглянути на патогенез і корекцію серцево-судинної патології з інших позицій.

Дисфункція ендотелію може бути самостійною причиною порушення кровообігу в органі, оскільки нерідко провокує ангіоспазм або тромбоз судин, зокрема, спостерігається при ішемічній хворобі серця. З другого боку, порушення регіонарного кровообігу (венозний застій, ішемія) також можуть призводити до дисфункції ендотелію [31].

Показаний розвиток ендотеліальної дисфункції при гострому коронарному синдромі. При цьому виявлений дисбаланс між ендотеліальними вазодилятаторами і вазоконстрикторами у бік останніх і його зв'язок з підвищеним вмістом цитокінів (фактор некрозу пухлин α, інтерлейкіни), що свідчить про медіаторне пошкодження судинного ендотелію при розвитку гострої коронарної судинної реакції.

При дії різних несприятливих факторів ендотеліальна дисфункція проходить декілька фаз [1, 32]:

1) підвищена секреторна активність ендотеліоцитів - фаза компенсації (зворотна) в умовах

зростаючих вимог до судинної системи;

2) порушення балансу ендотеліальної секреції - проміжна фаза (зворотна) порушення в системі продукції та інактивації, ускладнення співвідношень ендотеліальних факторів призводять до порушення власне бар'єрної функції ендотелію, підвищується його проникність для моноцитів, прозапальних цитокінів, ендотеліну-1 та ін.;

3) структурно-метаболічне виснаження ендотелію - функціональне згасання, загибель і десквамація клітин, пригнічення їх регенерації - фаза декомпенсації (незворотна).

Вплив стресу, куріння, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії здатні спричинити дисбаланс синтезу та інактивації ендотелійзалежних факторів зі зрушенням у бік прокоагуляційної ланки.

Збільшення частоти захворювань системи кровообігу з віком корелює зі зниженням рівня оксиду азоту, простацикліну, зростанням вмісту ендотеліну-1 і тромбоксану А2 у плазмі крові. Це відбувається разом з вікозалежними порушеннями судинорухової, антитромботичної і протизапальної (підвищення рівня прозапального цитокіну - фактору некрозу пухлин-α) функцій ендотелію.

Таким чином, узагальнюючи ці дослідження механізму дії ендотеліальних факторів на судинний тонус, можна відзначити, що причинами скорочення ГМК судин при церебро- або кардіоваскулярній патології є підвищена генерація АФК, зміна активності NO-синтази, а також зниження синтезу NO або посилення його інактивації в умовах гіпоксії.

Структурно-функціональні зміни стінки судин при артеріальній гіпертензії, у тому числі їх ремоделювання, ендотеліальна дисфункція, секреція вазоконстрикторів, порушують авторегуляцію мозкового кровоплину і підвищують вірогідність ішемічного пошкодження.

Активні форми кисню в низьких концентраціях проявляють захисну дію (мікробіцидну та антибластомну), а у високих - пошкоджують власні клітини організму шляхом інактивації ферментів, руйнування базальних і клітинних мембран, змінюють структуру ДНК, що призводить до руйнації ендотеліоцитів, тромбоцитів, нейронів, фібробластів та інших видів клітин.

Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) в біомембранах активує синтез індукторів агрегації тромбоцитів - ендоперекисів, а також синтез простагландинів і тромбоксанів. Збільшення інтенсивності ПОЛ у плазмі крові й ендотелії призводить до пригнічення ферменту простациклінсинтетази. У результаті знижується секреція ендотеліємпростацикліну - потужного природного атромбогенного чинника [8].

Пошкоджені в процесі окиснювального стресу білки здебільшого не відновлюються і підлягають утилізації протеолітичними системами, вже зміненими в ході окиснювальних реакцій. Це сповільнює процеси утилізації, призводить до зростання вмісту оксидативних модифікованих протеїнів з прогресуючим порушенням клітинних функцій [25].

Інтенсивність вільнорадикального окиснення визначається як швидкістю утворення ініціаторів вільнорадикального окиснення - активних форм кисню, так і антиоксидантними можливостями захисних систем організму. При патологічних станах баланс у системі "активні форми кисню - антиоксидантна система" порушується [1].

Таким чином, ендотеліальна дисфункція - це передусім дисбаланс між продукцією вазодилятуючих, антипроліферативних, ангіопротекторних факторів (NO, простациклін, тканинний активатор плазміногену та ін.) і вазоконстрикторних, протромботичних, проліферативних, прозапальних субстанцій (ендотелін, тромбоксан А2, супероксиданіон, інгібітор тканинного активатора плазміногену, цитокіни та ін.). При цьому до кінця не ясним залишається питання первинності дисфункції ендотелію при кардіологічній патології та ряді інфекційних недуг, зокрема ВІЛ-інфекції/СНІДі. Очевидно, що фактори ризику судинних захворювань (вік, куріння, надлишкова вага, атерогенні дисліпідемії, гіпергомоцистеїнемія та ін.) рано чи пізно порушують баланс ендотеліальних судинних агентів, що врешті реалізується в ініціюванні та прогресі патологічних змін судин, у тому числі церебральних [1, 34].

На сьогодні підтверджена участь судинного ендотелію в різних патологічних процесах, що призводять до ішемічно-гіпоксичних, мікроциркуляторних порушень: зміна секреції оксиду азоту та ендотеліну-1, зміна ендотелійзалежних механізмів вазорегуляції, активація окиснювальних процесів, гемореологічні порушення, активація тромбоцитарної ланки гемостазу, ініціація проліферативних процесів гладком'язових клітин судин, пошкодження ендотеліоцитів. У зв'язку з цим набуває великого значення подальше вивчення тонких механізмів судинного патогенезу різноманітної інфекційної патології.

ВІЛ-інфекція/СНІД, за даними досліджень виконаних у Буковинському державному медичному університеті, супроводжуються дисфункцією ендотелію, про що свідчить істотне збільшення в сироватці крові хворих вмісту тромбомодуліну, Е-селектину і фактора Віллеб-

ранда. Виявлена зворотна кореляція між кількістю Т-хелперів і показниками ендотеліальної дисфункції [28]. Автори довели, що СНІД-асоційовані інфекції (хронічний гепатит С, хронічний гепатит В, туберкульоз легень, герпетичні інфекції, урогенітальний хламідіоз та ін.) поглиблюють лейко-, лімфопенію, а також дисфункцію ендотелію, причому найбільший вплив на підвищення рівня тромбомодуліну, Е-селектину і фактора Віллебранда мають HBV і, особливо, HCV, інфікування якими супроводжують ВІЛ-інфекцію [29].

Відомо, що ендотеліальна дисфункція може бути зумовлена ВІЛ-інфекцією, імунною реакцією на вірус або ефектами противірусної терапії. ВІЛ-інфекція може викликати функціональні порушення ендотелію, схожі із субклінічним запаленням при атеросклерозі [35]. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з низьким або середнім серцево-судинним ризиком і рівнями ліпідів у межах нормальних значень, проте, була виявлена ендотеліальна дисфункція, якої не було у здорових осіб контрольної групи [36].

Механізмів пошкодження ендотелію при ВІЛ-інфекції може бути декілька. Так, у світовій літературі є дані про безпосереднє інфікування ендотелію ВІЛом [37], хоча пряма цитопатична дія вірусу на ендотеліоцити ще потребує підтвердження. Більш доведеною є схема ВІЛ-індукованого ураження ендотеліальних клітин через каскад запальних реакцій, що також є важливою ланкою в патогенезі ВІЛ-інфекції. Білки ВІЛу започатковують виділення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-8 (ІЛ-8), і спричиняють апоптоз ендотелію [38].

Відомо, що вірус імунодефіциту людини при потраплянні в організм інфікує імунокомпетентні клітини, проникає в кров'яне русло і розповсюджується по організму. У міру розвитку інфекційного процесу в крові виявляють зміни рівня факторів, що відображають персистентну активацію ендотелію судин або їх пошкодження і впливають на функціонування системи коагуляції-антикоагуляції в кров'яному руслі. У крові ВІЛ-інфікованих осіб дослідники встановили збільшення вмісту фактора VIII фон Віллебранда, за допомогою якого здійснюється адгезія тромбоцитів на мембрані ендотеліальних клітин, що веде до тромбоутворення. При цьому кількість фактора Віллебранда корелює зі зменшенням числа CD4+-Т-лімфоцитів, рівнем β2-мікроглобуліну і вірусним навантаженням, тобто чинниками, що відображають патогенез захворювання [28]. Стан гіперкоагуляції крові у ВІЛ-інфікованих осіб пов'язаний також зі збільшенням вмісту в крові інгібітора активатора плазміногену, сприяючого тромбоутворенню, і зменшенням рівня антикоагулянтного S-білка [39]. У патогенезі захворювання значне зниження числа CD4+-лімфоцитів у крові супроводжувалося збільшенням вмісту розчинного тромбомодуліну, тобто відбувалося відщеплення від поверхні ЕК тромбомодуліну, наявність якого забезпечує антитромбогенні функції внутрішньої поверхні судин [28]. Збільшення вмісту у крові маркерів активації і пошкодження ендотеліальних клітин, представлених вище, мабуть, пов'язано з кисневим вибухом, оскільки антиоксидантна терапія хворих на СНІД призводила як до поліпшення клінічного перебігу захворювання, так і до зменшення цих показників [40]. Разом з тромбоутворенням у судинному руслі у невеликої частини ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тромботичною тромбоцитопенічною пурпурою і рідкісною тромботичною мікроангіопатією дисфункція ендотелію виявлялася також локальною проліферацією мікросудинних ендотеліальних клітин за відсутності запального процесу [41]. При цьому сироватка крові таких хворих містила фактори, які при її використанні in vitro через активацію Fas-ліганда викликали апоптоз ендотеліальних клітин [42].

Однак попри інтенсивне дослідження ролі й механізму ендотеліальної дисфункції при різних хворобах, її значення при ВІЛ-інфекції досі з'ясоване недостатньо.

Література. 1.Волошин П.В. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя. - Харьков, 2006. - 92 с. 2. Ковалева О. Н. Патогенез и лечение тромбоцитарных нарушений в кардиологии / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова. - Харьков: Торнадо, 2013. - 80 с. 3. Современные сведения и функции сосудистого эндотелия / [М. Кужелова, С. Эделштайнова, О. Ядронева и др.] // Словакофарма ревю. - 2004. - Т. 4, № 2-3. - С. 55-59. 4. Lusher T. F. Biology of the endothelium / T. F. Lusher, M. Barton // Clin. Cardiology. - 2007. - № 20. - P. 3-10. 5. Современные сведения и функции сосудистого эндотелия / [М. Кужелова, С. Эделштайнова, О. Ядронева и др.] // Словакофарма ревю. - 2004. - Т. 4, № 2-3. - С. 55-59. 6. Малахов В. А. Клеточно-мембранные аспекты патогенеза, лечения и профилактики хронических церебральных ишемий и нейродегенеративных процессов / В. А. Малахов, А. М. Белоус, И. Н. Пасюра, Г. И. Дорошенко. - Харьков: Ранок, 2009. - 172 с. 7. Inagami T. Endothelium as an endocrine organ / T. Inagami, M. Naruse, R. Hoover // Annu. Rev. Physiol. - 2005. -V. 57. - P. 171-189. 8. Малая Л. Т. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы / Л. Т. Малая, А. Н. Корж, Л. Б. Балковая. - Харьков: Торсинг, 2000. - 432 с. 9. Furchgott R. F. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine / R. F. Furchgott, J. V. Zawadzki // Annu. Rev. Physiol. - 2010. - № 327. - P. 373-376. 10. Palmer R. M. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor / R. M. Palmer, A. G. Ferrige, S. Moncada // Ibid. - 2007. - № 288. - P. 524-526. 11. Ткаченко М. М. Оксид азоту та судинна регуляція / М. М. Ткаченко // Теоретична медицина. - 2007. - Т. 3, № 2. - С. 241-254. 12. Лечение синдрома диабетической стопы: Методические рекомендации. - Луганск: Управление здравоохранения Луганской областной государственной администрации, Луганская ОКБ, 2003. - 32 с. 13. Беридзе М. З. Механизмы

отсроченной гибели нейронов при острой церебральной ишемии в эксперименте / М. З. Беридзе, И. Т. Урушадзе, Р. Р. Шакаришвили // Ж. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт (приложение). - 2011. - № 3. - С. 35-40. 14. Michael T. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential / T. Michael, M. Gewaltig, G. Kojda // Cardiovascular research. - 2012. - V. 55. - P. 250-260. 15. Kojda G. Dysfunctional regulations of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) expression in response to exercise in mice lacking one eNOS gene / G. Kojda, Y. C. Cheng, J. Burchfield, D. G. Harrison // Circulation. - 2011. - № 103. - P. 2839-2844. 16. Kazuhiro S. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase / S. Kazuhiro, T. Michel // TCM. - 2007. - № 7 (1). - P. 28-37. 17. Snyder S. H. Biological roles of nitric oxide / S. H. Snyder, D. S. Bredt // Sci. Amer. - 2012. - № 266. - P. 68-71. 18. Zhang H. Catravas. Nitric oxide differential regulares induction of type II nitric oxide synthase in rat vascular smooth muscle cells versus macrophages / H. Zhang, C. Snead, D. John // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2011. - № 21. - P. 529-535. 19. Cooke J. P. Role of nitric oxide in progression and regression of atherosclerosis / J. P. Cooke // West J. Med. - 2006. - № 164. - P. 419-424. 20. Lauer T. Indexes of NO bioavailability in human blood / T. Lauer, P. Kleinbongard, M. Kelm // News Physiol. Sci. - 2012. - V. 17, № 12. - P. 251-255. 21. Bassenge E. Antiplatelet effects of endothelium-derived relaxing factor and nitric oxide donors / E. Bassenge // Eur. Heart J. - 2011. - № 12 (Suppl. E). - P. 12-15. 22. Harrison D. G. Cellular and molecular mechanism of endothelial cell dysfunction / D. G. Harrison // J. Clin. Investig. - 2007. - № 100. - P. 2153-2157. 23. Серебровська З. О. Ендотеліни та серцево-судинна патологія / З. О. Серебровська, М. В. Бєлікова, М. М. Данилов, О. І. Плиска // Укр. мед. часопис. - 2010. - № 1 (15). - С. 102-106. 24. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells / [M. Yanagisawa, H. Kurihara, S. Kimura et al.] // Nature. - 1988. - № 332. - P. 411-415. 25. Stefanec T. Endothelial apoptosis: could it have a role in the pathogenesis and treatment of disease? / T. Stefanec // Chest. - 2010. - № 117. - P. 841-854. 26. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis / [J. B. Ochoa, A. O. Udekwu, T. R. Billiar et al.] // Ann. Surg. - 2011. - № 214. - P. 621-626. 27. Rubanyi G. M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases / G. M. Rubanyi // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 2013. - V. 22, Suppl. 4. - P. S1-S4. 28. Москалюк В.Д. ВІЛ-інфекція/СНІД / В. Д. Москалюк, С. Р. Меленко. - Чернівці: Видавництво Буковинського державного медичного університету, 2013. - 221 с. 29. Меленко С. Р. Ендотеліальна дисфункція та кріопатії у хворих на ВІЛ-інфекцію/СНІД : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14. 01. 13 "Інфекційні хвороби" / С. Р. Меленко. - Київ, 2011. - 22 с. 30. Mantovani A. Cytokine regulation of endothelial cell function / A. Mantovani, F. Bussolino, E. Dejana // The FASEB Journal. - 2012. - V. 6. - P. 2591-2599. 31. Hypoxia/reoxygenation stimulates endothelium to promote neutrophil adhesion / [O. Palluy, L. Morliere, J. C. Gris et al.] / / Free Radic. Biol. Med. - 2012. - № 13. - P. 21-30. 32. Дисциркуляторная энцефалопатия (тромбофилия, эндотелиальная дисфункция, демиелинизация) / Под ред. проф. В.И. Головкина. - СПб.: РИФ "Роза мира", 2004. - 224 с. 33. Dohi Y. Age-related changes in vascular smooth muscle and endothelium / Y. Dohi, M. Kojima, T. F. Luscher // Drugs Aging. - 2005. - V. 7, № 4. - P. 278-291. 34. Halcox J. Endothelial dysfunction and prognosis / J. Halcox // Circulation. - 2012. - V. 106. - P. 653-959. 35. Ильянкова А. А. Клинико-морфологическая характеристика внепеченочных проявлений HBV-инфекции / А. А. Ильянкова, П. Е. Крель // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. - 2001. - № 3. - С. 11-18. 36. Кудряшева О. В. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и её роль в развитии атеросклероза и его осложнений / О. В. Кудряшева, Д. А. Затейщиков, Б. А. Сидоренко // Кардиология. - 2000. - Т. 40, № 8. - С. 65-70. 37. Chiba T. Multivariate analysis of risk factors for autoimmune diseases patients with human immunodeficiency virus / T. Chiba, Y. Matsuzaki, M. Abei // Human Immunol. - 2006. - N 71. - P. 552-558. 38. Blann A. D. Endothelial cell activation, injury, damage and dysfunction: separate entities or mutual terms? / A. D. Blann // Blood Coagul. Fibrinolysis. - 2000. - V. 11, N 7. - P. 623-630. 39. Frangeul L. Human immunodeficiency virus in patients with AIDS, with and without cryoglobulinemia / L. Frangeul, L. Musset, P. Cresta / / Clin. Exp. Immunol. - 2006. - V. 25, N 10. - P. 427-432. 40. Expression of a new family of receptors similar to CXC chemokine receptors in endothelial cell precursors / E. Devic, K. Rizzoti, S. Bodin [et al.] // Pathol. Biol. (Paris). - 2009. - V. 47, N 4. - P. 330-338. 41. Weiler H. Thrombomodulin / H. Weiler, B. H. Isermann // Thromb. Haemost. - 2003. - V. 1, N 7. - P. 1515-1524. 42. Plasma from patients with idiopathic and human immunodeficiency virus-associated thrombotic thrombocytopenic purpura induces apoptosis in microvascular endothelial cells / J. Laurence, D. Mitra, M. Steiner [et al.] // J. Pathol. - 2009. - V. 188, N 1. - P. 76-81.

ЭНДОТЕЛИЙ: ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА И ЕГО ДИСФУНКЦИЯ

К.И. Возная, В.Д. Москалюк, В.Д. Сорохан

Резюме. Приведены современные сведения о физиологии эндотелия и патогенезе эндотелиальной дисфункции. Особое внимание уделено взаимосвязанным воздействиям многих вазоактивных субстанций эндотелиального происхождения, прежде всего оксида азота (NO) и эндотелина. Несмотря на общепризнанное значение дисфункции эндотелия при кардиоваскулярной и церебральной патологии, значительное внимание уделено роли этого явления при ряде других соматических и инфекционных недугов, в частности ВИЧ-инфекции/СПИДе.

Ключевые слова: эндотелий, эндотелиальная дисфункция, кардиоваскулярная патология, ВИЧ-инфекция/ СПИД.

ENDOTHELIUM: FUNCTIONAL PROPERTIES AND ITS DYSFUNCTION

Kh.I. Vozna, V.D. Moskaliuk, V.D. Sorokhan

Abstract. The study deals with current information about the physiology of endothelium and pathogenesis of endothelial dysfunction. Particular attention is paid to the influence of many interconnected vasoactive substances of endothelial origin, especially nitric oxide (NO) and endothelin. Despite the generally accepted value of endothelial dysfunction in cardiovascular and cerebral diseases, much attention is paid to the role of this phenomenon in some somatic and infectious diseases, particularly in HIV-infection/AIDS.

Key words: endothelium, endothelial dysfunction, cardiovascular pathology, HIV-infection/AIDS.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.209-214.

Надійшла до редакції 10.02.2015

Рецензент – проф.Л.П.Сидорчук

© Х.І. Возна, В.Д. Москалюк, В.Д. Сорохан, 2015

УДК 616.31-002.2-00

А.Л. Мельник,

І.М. Довга,

Г.Є. Христян,

О.О. Радченко,

І.В. Поволокіна,

В.В. Казмірчук

ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України", м. Харків

ІНТЕГРАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПОРОЖНИНИ РОТА

Ключові слова: *ротова порожнина, мікроорганізми, збудники, стоматологічні захворювання, лікарські препарати рослинного походження.*

Резюме. *Проаналізовано та узагальнено поширеність і клінічний перебіг домінуючих інфекційно-запальних захворювань порожнини рота і їх взаємозв'язок з асоціаціями мікроорганізмів різних таксономічних груп. Обґрунтовано доцільність створення нових лікарських препаратів на основі рослинної сировини для лікування стоматологічних захворювань.*

Захворювання ротової порожнини та ураження слизової оболонки належать до числа найпоширеніших медичних проблем [28, 26].

За даними звіту експертів Всесвітньої організації охорони здоров'я та інших джерел, розповсюдженість стоматологічних захворювань коливається у межах від 75 % до 95 % серед дитячого населення та сягає майже 100 % у дорослого. Однією з причин високої стоматологічної захворюваності населення є несвоєчасне звернення за допомогою. Результати проведених соціологічних досліджень показали, що 90,7 % опитаних звертаються до стоматологів при виникненні гострого зубного болю і тільки 4,5 % - з метою профілактики. Найрозповсюдженішими стоматологічними захворюваннями серед населення всього світу визнані карієс, пародонтит, інфекційні та онкологічні захворювання, а також травматичні та уроджені патологічні зміни в порожнині рота [15]. Згідно статистики, захворюваність населення земного шару карієсом зубів коливається в межах від 90 % до 100 % [3].

Ранні прояви захворювань запального характеру слизової оболонки порожнини рота (СОПР) реєструються у віці від 10 до 20 років, 80 % дітей мають гінгівіт. Тяжка форма пародонтиту виявляється в 15-20 % пацієнтів у віці від 35 до 44 років. За словами експертів, каріозні та запальні захворювання порожнини рота є основними причинами випадіння зубів. У глобальних масштабах приблизно в 30 % людей похилого віку повністю відсутні природні зуби. Крім того, майже в половини (40-50 %) ВІЛ-позитивних людей розвиваються грибкові, бактеріальні або вірусні інфекції порожнини рота, які також рано чи пізно можуть призвести до повної чи часткової адентії [8].

Причиною ураження слизової порожнини рота можуть бути як інфекційні захворювання, що пов'язані з проникненням до організму людини вірусів, бактерій та грибів, так і загальні причини, які виникають у разі порушення роботи різних органів і систем організму [18].

До факторів ризику, що зумовлюють виникнення основних захворювань слизової порожнини рота, відносять:

- попадання патогенних мікроорганізмів (вірусів, бактерій, грибів) у порожнину рота, чи їх циркуляція в організмі;
- порушення гігієни порожнини рота;
- неправильне харчування, у тому числі неповноцінне за вітамінами, мікроелементами, білками;
- зневоднення організму, а також стан, що призводить до пересушування слизової оболонки;
- травма слизової (наприклад, зубними протезами), у тому числі хімічні та термічні опіки;
- гормональні коливання, що призводять до імунних перебудов (вагітність, менопауза тощо);
- анемія;
- хронічні хвороби (респіраторні, онкологічні та серцево-судинні захворювання, діабет, алергія);
- куріння та зловживання алкоголем [28].

Запальні захворювання слизової порожнини рота найчастіше викликаються мікробною флорою, у структурі якої за останні роки зросла роль умовно-патогенних мікробів та збудників специфічної інфекції. Розвиваються ці захворювання

© А.Л. Мельник, І.М. Довга, Г.Є. Христян, О.О. Радченко, І.В. Поволокіна, В.В. Казмірчук, 2015

через взаємодію макро- та мікроорганізмів, на які поруч з характером, кількістю та вірулентністю мікробної флори, впливають імунологічні особливості та загальний стан організму. Важливе значення має суттєве зростання в усьому світі кількості штамів мікроорганізмів, стійких до дії антибіотиків [12].

Важливим чинником розвитку запальних захворювань слизової оболонки порожнини рота є інфекційний процес. Розвиток та подальше розповсюдження інфекції починається при потраплянні в організм достатньої кількості мікроорганізмів, що характеризуються певною вірулентністю при послабленні його захисних сил [14].

Інфекції порожнини рота залежно від анатомічної локалізації, підрозділяються на істинно одонтогенні, що пов'язані з ураженням тканин зуба (карієс, пульпіт); пародонтальні, що пов'язані з ураженням періодонта (періодонтит) та ясен (гінгівіт, перикороніт), навколишніх тканин (окістя, кісткових і м'яких тканин обличчя та шиї, верхнещелепного синуса, лімфоузлів); неодонтогенні, що пов'язані з ураженням слизових оболонок (стоматит) та запалення великих слинних залоз.

При істинно одонтогенній інфекції, наряду з факультативними бактеріями, насамперед зеленящим стрептококом, зокрема (S. mutans, S. milleri), виділяється анаеробна флора: Peptostreptococcus spp., Fusobacterium spp., Actinomyces spp.

При пародонтальній інфекції найчастіше виділяють п'ять основних збудників: P. gingivalis, P. intermedia, E. corrodens, F. nucleatum, A. actinomycetemcomitans, рідше представників роду Capnocytophaga.

Залежно від локалізації та важкості інфекції, віку пацієнта та супутньої патології, можливі зміни d мікробному спектрі збудників. Так, тяжкі гнійні ураження асоціюються з факультативною грамнегативною та грампозитивною флорою Enterobacteriaceae і Staphylococcus aureus, відповідно. У пацієнтів похилого віку переважають Enterobacteriaceae [23].

Вегетуюча мікрофлора при запальних захворюваннях (СОПР) відрізняється поліморфізмом. Велика кількість груп мікроорганізмів, знаходиться і на СОПР здорової людини: віруси; бактерії (у т. ч. спірохети); гриби; найпростіші [11].

Бактерії порожнини рота представлені різноманітними видами коків, паличок та звитих форм. Вміст мікроорганізмів у змішаній слині складає від 4 млн. до 5 млрд., у зубному нальоті - від 10 до 1000 млрд. у 1 г сухого залишку. Видовий склад мікрофлори порожнини рота представлено аеробними та анаеробними мікроорганізмами. Відносна концентрація аеробних і факультативних бактерій у 1 мл слини складає 107, анаеробних - 108. Бактерії з анаеробним типом дихання складають біля 75 % всієї бактеріальної флори. Співвідношення аеробних та анаеробних мікроорганізмів у порожнині рота в нормі приблизно складає 10:1. Більш половини представників резидентної флори є факультативними та облігатно анаеробними стрептококами, до складу яких входять S. salivarius, S. mutans, S. mitis, S. sanguis і пептострептококи. Друга половина резидентної флори вміщує вейлонели (V. alcalescens) (біля 25 %) і дифтероїди (біля 25 %). Облігатні анаероби у порожнині рота також постійно представлені групою Bacteroides, частіше - B. lanogenicus наряду з F. nucleatum. Лактобацили, стафілококи, спірохети, фузобактерії, бактероїди, дріжджі, гриби, найпростіші належать до другорядних представників резидентної флори. Серед різноманітної групи коків, кокоподібних мікробів найбільш типовими є стрептококи слини - S. salivarius. Однак наявність патогенних збудників при відсутності клінічних проявів інфекції ще не дає можливості вважати цей процес патологічним [34].

Мікрофлора при запальних захворюваннях СОПР відрізняється від мікрофлори здорової порожнини рота й наявністю симбіотичних асоціацій мікроорганізмів, а також своєрідних мікробіотів, в яких завжди повинен визначатися домінуючий збудник [12, 21].

Результати дослідження етіології та епідеміології запальних захворювань СОПР свідчать, що поруч з постійними збудниками інфекцій (стафілококи, стрептококи, аеробні та анаеробні коки тощо) знаходяться збудники респіраторних, венеричних, грибкових інфекцій тощо (віруси, гонококи, хламідії, мікоплазми та ін.), які є найбільш розповсюдженою причиною запальних захворювань СОПР. Важливою особливістю цих видів збудників запальних захворювань СОПР є трансформування їх біологічних властивостей з розвитком антибіотикорезистентних форм, що визначає різноманітність клінічних форм та значно ускладнює лікування. Стрімкий розвиток резистентності багатьох бактеріальних патогенів до антибактеріальних засобів робить традиційну терапію неефективною [9, 10, 17, 25, 30, 38].

Дисбіоз мікрофлори ротової порожнини, активізація хронічних бактеріальних інфекцій, алергізація організму людини тощо призводять до запально-деструктивних стоматологічних захворювань - карієс, гінгівіт, пародонтит, стоматит, кандидоз, лейкоплакія, глосит, нома та ін. Крім

того, дисбактеріоз та імунодефіцит суттєво впливають на тривалість і важкість гострих і хронічних захворювань порожнини рота, ускладнюють їх діагностику та лікування [12, 18].

Карієс зубів - одне з найрозповсюдженіших захворювань, що зустрічається в стоматологічній практиці. У той чи іншій формі карієсом зубів хворіє 95% населення. У загальному виді карієс - це захворювання твердих тканин зуба, яке веде до руйнування емалі та дентини зуба, що призводить до виникнення спочатку пошкодження, а потім порожнини в тканині зуба. Карієс може викликати запалення зубного нерву (пульпіт), а пізніше - пошкодження тканин періодонту (періодонтит). Також це є причиною виникнення вогнищ інфекцій біля коріння зубів. Іноді карієс сприяє руйнуванню більшої кількості частини тканинних поєднань, що може бути причиною їх видалення [15].

У ротовій порожнині живуть численні різнотипні бактерії S. sanguis і Actinomyces, які колонізують наліт на зубах та створюють зубну бляшку. Ряд бактерій може перетворювати вуглеводи та цукри харчового зубного нальоту у кислоти, що призводить до вимивання кальцію з емалі та руйнуванню поверхні зуба. Також основною причиною розвитку карієсу є життєдіяльність мікроорганізму S. mutans та супутні фактори: неякісна гігієна порожнини рота, надмірне споживання солодощів, недостатня кількість кальцію в організмі, спадковість тощо.

Захворювання пародонту за розповсюдженістю займають друге місце серед усіх стоматологічних захворювань. До них відносять, окрім пародонтозу, також гінгівіт (запалення ясен) та випадіння усіх тканин пародонту разом - пародонтит.

За статистикою, захворюваннями пародонту страждає 86 % дорослого і 65 % дитячого населення. Крім того, серед дитячого населення розповсюдженість на гінгівіт складає 80 %, на пародонти - 3-5 %. Найбільш частіше захворювання пародонту у дітей виявляються з 9-10 років.

За даними ВООЗ, провідна роль у розвитку захворювань пародонту належить мікрофлорі зубній бляшці зубного нальоту, яка представлена в основному грамнегативними та грампозитивними коками, облігатними та факультативними анаеробами, актиноміцетами, найпростішими, фузобактеріями, дріжджовими грибами, спірилами, спірохетами, бактероїдами та ін. [8].

Найбільш типовими представниками мікрофлори порожнини рота при карієсі та захворюваннях пародонту є S. mutans, S. aureus, B. forsythus, P. micros, E. coli, A. actinomycetemcomitans, P. gingivalis, F. nucleatum тощо. При цьому ряд авторів відмічають, що підвищення кількості актиноміцетів, стрептококів, бактероїдів і лактобацил сприяє розвитку демінералізації емалі зубів та дистрофічно-запальному процесу у пародонті [2, 27].

На теперішній час запальні захворювання пародонту також розглядають як опортуністичну інфекцію, що пристосовується до існування в порожнині рота та витісняє інші, менш патогенні мікроорганізми. Ця інфекція залежить не тільки від присутності патогенних специфічних бактерій, а й від середовища, що сприяє їх розмноженню, - локальних змін pH, анаеробної ніші (борозенки ясен, кармани), а також від змін резистентності організму [27].

В основі патогенезу запальних захворювань пародонту (гінгівіт, пародонтит) лежить відповідна імунологічно-обумовлена запальна реакція в тканинах пародонту на яку впливає специфічна мікрофлора. У реакції приймають участь системи неспецифічного, специфічного імунітету (клітинний та гуморальний імунітет), медіатори запалення [8].

Запальні захворювання тканин пародонту найчастіше супроводжуються дисбіозом порожнини рота, вираженість якого відповідає ступеню ураження пародонту. При цьому на фоні вираженого зросту патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів концентрація представників нормальної мікрофлори зменшується [11].

Причинами запалення ясен (гінгівіт) можуть стати як порушення загального характеру в організмі (алергія, захворювання крові і серцево-судинної системи, токсикоз вагітних тощо), так й неякісна чистка зубів, зубний камінь, деформація зубів та щелеп. У розвитку гінгівіту та пародонтиту основну роль відіграють анаеробні мікроорганізми (наприклад, P. intermedia), і в першу чергу - бактероїди, які виробляють агресивні ферменти, що руйнують білки з'єднувальної тканини, а також кісткову тканину. У мікробній флорі порожнини рота здорової людини бактероїди практично відсутні - їх кількість складає 1,0 - 2,5%. Вона вміщує більш "дружелюбні" коки (70 - 80 %) і спірохети (7 - 9 %).

Різні захворювання ясен характеризуються різноманіттям клінічних проявів у формі бактеріальних гінгівітів, гінгівітів гормональної природи (предменструальної, пубертатної, при вагітності), гіперпластичний гінгівіт при діабеті, гіперпластичний гінгівіт після прийому лікарських препаратів, гострий виразково-некротичний гінгівіт і пародонтальний гінгівіт при СНІД [35].

Основними збудниками гострого виразкового гінгівіту є B. intermedius, Spirochetes, гінгівіту вагітних - B. intermedius [14].

Локалізований ювенільний періодонтит, асоціюють із A. actinomycetemcomitans, Capnocytophaga spp., E. corrodens, W. recta та ін. анаеробами. Встановлено, що у патогенезі цього захворювання приймають участь спадкові дефекти хемотаксису нейтрофілів та пошкодження тканин токсинами мікроорганізмів (лейкотоксином, колагеназою ендотоксином). Періодонтит дорослих пов'язують з агресивною дією P. gingivalis, P. intermedia, A. actinomicitemcomitans, B. intermedius, F. nucleatum, P. micros та інших грамнегативних мікроорганізмів на фоні зниження механізмів місцевого захисту .

Захворювання номи асоціюють з анаеробами, що живуть у порожнині рота, найчастіше це фузобактерії (F. nucleatum) і спірохети [29].

Є немало досліджень, що вказують на взаємозв'язок захворювань пародонту з деякими системними захворюваннями [13, 24].

Враження внутрішніх органів при гіперпластичному гінгівіті у формі хронічного гепатиту та жирової дистрофії печінки, макро- і мікропатій з приєднанням атеросклерозу ускладнює у цілому перебіг основного захворювання [37].

За даними літературних джерел, поєднання захворювань пародонту з хворобами внутрішніх органів характеризуються достовірним збільшенням відсоткового вмісту активованих Т- і В-лімфоцитів та моноцитів (CD 25), приблизно до 25 %, що є свідоцтвом активності імунної відповіді організму. Глибину імунного пошкодження підтверджує підвищення рівня циркулюючих імунних комплексів і зниження абсолютної кількості природних кілерів (CD 16). Поряд зі зміною клітинного і гуморального ланок імунітету відмічається й пригнічення фагоцитарної активності нейтрофілів (із зниженням фагоцитарного числа й показника завершення фагоцитозу) [33].

У деяких роботах оцінювались адгезивні властивості бактерій (стрептококів, ентерококів, лактобактерій), грибів C. albicans до букального епітелію, епітелію шлунково-кишкового тракту у нормі і при патології [28-30]. Так, у дітей з бронхіальною астмою відмічалось збільшення адгезивної здатності C. albicans до букального епітелію, а при хронічному гастродуоденіті не було виявлено відмінностей у порівнянні з контролем [1].

Деякими авторами зазначено різні погляди як про несприятливу, так і про протекторну роль H. pylori при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі у виникненні та прогресуванні захворювань пародонту [1].

Взаємодія між соматичними захворюваннями та станом органів порожнини рота пов'язана з порушенням гемодинаміки, метаболізмом, імунологічними та нейрорегуляторними порушеннями в організмі [5].

Однією з патологій, яка безпосередньо впливає на стан зубів і пародонту, є цукровий діабет [5, 36]. Захворювання порожнини рота на фоні цукрового діабету (карієс, гінгівіт, пародонтит, кандидозний стоматит, ангулярний хейліт тощо) за даними літератури, спостерігається у 87,9 % хворих, а частота уражень карієсом зубів і тканин пародонту коливається від 51,8 % до 90 % .

Важливе значення у розвитку запальних захворювань СОПР, захворювань зубів та тканин пародонту у даних хворих є посилення патогенного впливу мікрофлори, що розвивається на фоні зниження імунологічної реактивності організму.

Наявність глюкози у слині як поживного середовища для різних мікроорганізмів порожнини рота у осіб з карієсом зубів і захворюваннями пародонту на фоні цукрового діабету - фактор, що ускладнює цю патологію. Зниження лужних резервів організму сприяє підвищенню відкладання зубного каменю [2, 31].

Вивчення змішаної мікрофлорислини виявило достовірно більш вищий вміст лактобацил, S. mutans і грибів роду Candida в слині хворих, в яких рівень цукру у крові натщесерце був більш ніж 200 мг/100 мл, у порівнянні з групою діабетичних хворих, де вміст цукру у крові був нижче 200 мг/100 мл [2].

Не менш розповсюдженим захворюванням СОПР є й стоматит (запалення слизової оболонки рота). За природою враження СОПР стоматити підрозділяються на інфекційні (вірусні, бактеріальні, грибкові) та неінфекційні стоматити, що пов'язані з патологічною реакцією імунної системи, травмою слизової, як прояв гіпо- та авітамінозів. Виділяють загальні причини появи усіх типів стоматитів: імунодефіцити, хвороби шлунково-кишкового тракту, зміни нормальної мікрофлори порожнини рота тощо [4].

Вірусні стоматити частіш усього викликаються вірусом простого герпесу, вітряної віспи, грипу, парагрипу, аденовірусу, а також вірусами Коксакі та ECHO.

Бактеріальні ураження слизової оболонки рота найчастіше викликаються стрептококами і стафілококами, хоча зустрічається і туберкульозний стоматит, стоматит при лепрі, сифілісу та ін. Ерозивний стоматит розвивається внаслідок розмноження у порожнині рота диплокока. Частіш за все ерозії з'являються через зниження

місцевого імунітету після перенесеного грипу, ангіни тощо.

Кандидозний стоматит, що викликається грибами роду Candida, розвивається в основному у стані імунодефіциту (на фоні терапії імуносупресорами, ВІЛ-інфекції, тяжкого загального стану) або як ускладнення антибіотикотерапії.

За останні роки захворюваність кандидозом СОПР значно збільшилася. Це пов'язано з тим, що грибкова інфекція відноситься до опортуністичної та при визначених імунодефіцитних станах може активуватися у порожнині рота. Патогенез кандидозної інфекції залежить від екзо- та ендогенних факторів, які можуть сприяти розвитку різних типів запалення слизової з характерними клінічними ознаками. На СОПР живуть різні види дріжджеподібних грибів, найчастіше патологічні зміни викликають C. albicans, C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. krusei, C. guilliermondis [16, 17].

При дослідженні СОПР хворих людей рядом авторів були знайдені дріжджові гриби роду Candida, Aspergillus, P. aeruginosa, бактерії роду Staphylococcus, Streptococcus, E. coli, родів Klebsiella, Neisseria, Enterococcus, Corynobacter. Причому у 97,72 % пацієнтів були виявлені одночасно бактерії декількох родів.

За ходом аналізу мікрофлори ротової порожнини у пацієнтів виділені асоціації мікроорганізмів. Двохчленні асоціації у 50 досліджуваних (56,82 %), трьохчленні у 18 (20,45 %), чотирьохчленні - у 3 (3,41 %). Один вид мікроорганізмів знайдено у 17 пацієнтів (19,32 %).

Також було охарактеризовано видове різноманіття виявлених мікроорганізмів. Родів Candida (C. albicans, C. tropikalis), Staphylococcus (S. viri, S. albic, S. aureus, S. haeruelibicus), Streptococcus (S. virid, S. epidermidis, S. faecalis, S. hominis, S. vissei, S. flaeris, S. salivarum, S. agalactika, S. milis, S. sanguis, S. pyogenes, S. anginosus, S. mutans, S. cremoris), Neisseria (N. sicca, N. subflava, N. flava), Klebsiella (K. pneumoniae), а також E. coli, E. faecium, P. aeruginosa, C. pseudodiphteriae, плісняві гриби - A. niger. Найбільш видове різноманіття представлено у бактерій роду Streptococcus [9].

Деякі вчені досліджували вплив симптоматичних захворювань на патогенез мікрофлори порожнини рота. Так, при наявності у хворого явищ дисбіозу та у випадках послаблення захисних сил організму із слини висіювали E. coli., при дисбактеріозі спостерігали збільшення умовно-патогенних мікроорганізмів у практично здорових людей.

Терапія запальних захворювань порожнини роту включає лікарські препарати як місцевого, так і системного застосування, що мають протимікробну, протигрибкову, протизапальну, анальгезуючу, протиалергенну, імунокорегуючу та ін. дії. У комплексі лікувальних заходів важлива роль належить препаратам, які проявляють комбіновану дію [4, 19].

Сучасні антибіотики та антисептичні препарати, які використовують у стоматологічній практиці, тотальна впливають на усі ланки біоценозу порожнини рота. Однак їх бактеріостатичний ефект зберігається короткочасно, при цьому часто внаслідок антибактеріального лікування змінюється біоценоз порожнини рота та підвищується стійкість патогенної мікрофлори до антибіотиків. Запальні стоматологічні захворювання, як правило, супроводжуються дисбіозом порожнини рота. При цьому на фоні вираженого росту патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів концентрація представників нормальної мікрофлори зменшується [21].

Розробку та використання у терапії стоматологічних засобів, які сприяють відновленню нормальної мікрофлори ротової порожнини розглядають як необхідні умови підвищення ефективності лікування запальних захворювань. Одним з перспективних напрямків у цій області є використання фітопрепаратів.

Безумовною перевагою фітопрепаратів є м'яка терапевтична дія, здатність до комплексного впливу на різні ділянки патологічного процесу, низька токсичність, можливість тривалого застосування у різних вікових групах. Раціональне поєднання біологічно активних компонентів в фітопрепаратах обумовлює їх клінічну ефективність, навіть при використанні в малих дозах [20].

З цього приводу зацікавленість викликає така лікарська речовина, як хміль звичайний, що поєднує у своєму складі широкий спектр біологічно-активних речовин (ефірні олії, флавоноїди, каротиноїди, алкалоїди, дубильні речовини, гіркі речовини, вітаміни тощо) та робить її перспективною при місцевому лікуванні захворювань порожнини рота.

Література. 1. Адгезивные реакции буккальных эпителиоцитов на C. albicans у детей с бронхиальной астмой и хроническим гастродуоденитом / А. Н. Маянский, М. А. Абаджиди, М. И. Заславская [и др.] // Педиатрия. - 2002. - № 3. - С. 41-43. 2. Александрова Е. И. Течение кариеса и заболеваний пародонта при сахарном диабете (обзор литературы) / Е. И. Александрова // Медико-соціальні проблеми сім'ї. - 2011. - Т. 16, №1. - С. 129-133. 3. Алпатова Л. М. Эпидемиологическая оценка эффективности проводимых организационных и кариеспрофилактических мероприятий среди дошкольников / Л. М. Алпатова А. В. Алимский // Новое в стоматологии. - 2001. - № 5. - С. 69-70. 4. Афанасьева И. А. Инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и глотки [Электронный ресурс] / И. А. Афанасьева // РМЖ. - 2007 - №28. - С. 39-40. - Режим доступа к журн.: http://www.rmj.ru/articles_5731.htm. 5. Бокарев И. Н. Сахарный диабет: руководство для врачей / И. Н. Бокарев, В. К. Великов, О. И. Шубина. - М.:

Медицинское информационное агентство (МИА), 2006. - 400 с. 6. Бондаренко В. М. Симбиотические энтерококки и проблемы энтерококковой оппортунистической инфекции / В. М. Бондаренко, А. М. Суворов // Журнал микробиологии. - 2008. - №3 - С.14-27. 7. Бухарин О. В. Механизмы выживания энтерококка в организме хозяина / О. В. Бухарин, С. И. Билимова, К. Л. Чертков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 2002. - № 3. - С. 100-105. 8. Воспалительные заболевания пародонта у детей. Часть I. Клиника, дифференциальная диагностика воспалительных заболеваний пародонта / И. В. Чижевский, Л. А. Моисейцева, И. Д. Ермакова [и др.] // Здоровье ребенка. - 2008. - № 3 - С. 73-78. 9. Гасюк Н. В. Сучасні уявлення про етіологію та патогенез хвороб пародонта / Н. В. Гасюк, Г. А. Єрошенко, О. В. Палій // Світ медицини та біології. - 2013. - № 2. - С. 207-211. 10. Григорян А. С. Ключевые звенья патогенеза заболеваний пародонта в свете данных цитоморфометрического метода исследования / А.С. Григорян, А. И. Грудянов // Стоматология. - 2001. - № 1. ? С. 5?8. 11. Грудянов А.И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительніх заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В. Фоменко // М.: ООО "Медицинское информационное агенство". - 2006. - 112 с. 12. Данилевский Н. Ф. Заболевания слизистой оболочки полости рта / Н. Ф. Данилевский, В. К. Леонтьев, Д. Ф. Несин, Ж. И. Рахний - М. : ОАО "Стоматология", 2001. - 106 с. 13. Зейналова Н. В. Морфогистологические и бактериоскопические данные полости рта у больных туберкулезом легких / Н. В. Зейналова // Вісник проблем біології і медицини. - 2013. - Т. 1. - № 4. - С. 322-325. 14. Инфекционные заболевания слизистой оболочки полости рта (обзор) // Стоматолог. - 2005. - № 4. - С. 5-11. 15. Калиниченко Ю. А. Взаимосвязь и взаимовлияние стоматологического и соматического здоровья детей и подростков как современная медико-социальная проблема / Ю. А. Калиниченко, Т. А. Сиротченко // Здоровье ребенка. - 2010. - Т. 24, № 3. - С. 24-29. 16. Латышева С. В. Современные аспекты патогенеза и диагностики кандидоза полости рта / С. В. Латышева // Современная стоматология. -2007. - №1. - С 57-61. 17. Левончук Е. А. Кандидозы слизистой оболочки полости рта / Е.А. Левончук // Современная стоматология. - 2006. - №3. - С. 27-32. 18. Луцкая И. В. Заболевания слизистой оболочки полости рта / И.В. Луцкая- М.: Медицинская литература, 2007. - 288 с. 19. Мазур И. П. Влияние лекарственных препаратов на состояние здоровья полости рта / И. П. Мазур, К. Н. Косенко // Современная стоматология. - 2008. - № 3. - С. 179-187. 20. Мануйлов Б. М. Некоторые особенности фитотерапии в стоматологии (особенности строения и физиологии пародонта, особенности лечения и профилактики заболеваний тканей пародонта фитопрепаратами): методические рекомендации. - М., 2005. - 34 с. 21. Микробная флора полости рта: пути заселения, распространения, распределения по биотопам полости рта в норме и патологии // Стоматологическое обозрение. - 2004. - №1. - С. 7-10. 22. Модринская Ю. В. Факторы риска возникновения стоматологических заболеваний / Ю. В. Модринская, С. В. Латышева. - Минск : БГМУ, 2008. - 32 с. 23. Одонтогенные и пародонтальные инфекции: практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. - М.: Медицина, 1997. - 288 с. 24. Павлов Н. Б. Влияние сопутствующей патологии на распространение стоматологических заболеваний и стоимость их лечения [Электронный ресурс] / Н. Б. Павлов, Т. П. Сабгайда // Социальные аспекты здоровья населения. - 2011. - № 5 (21). - Режим доступа к журн.: http://vestnik.mednet.ru. 25. Рабухина Н. А. Морфологические особенности строения зубов у лиц с быстро прогрессирующим пародонтитом / Н. А. Рябухина, А. И. Грудянов, И. В. Безрукова // Стоматология. - 2001.- № 1.- С. 17-19. 26. Супрун Э. В. Заболевания пародонта: современные подходы к рационализации местной терапии в рамках комплексного лечения воспалительных заболеваний полости рта / Э. В. Супрун, А. Ф. Пиминов, С. Н. Ролик // Аптека. - 2013. - №. 44 (915). - С. 12-13. 27. Тец В. В. Микробы ротовой полости и соматическая патология / В. В. Тец // Клинико-лабораторный консилиум. - СПб. - 2007. - № 14. - С. 6-11. 28. Тлустова П. Т. Фитотерапия воспалительных заболеваний ротовой полости в практике семейного врача / П.Т. Тлустова // Новости медицины и фармации. - 2012. - № 4 (404). - 21 с. 29. Шульпекова Ю. А. Воспалительные заболевания полости рта и глотки / Ю. А. Шульпекова // Медицина неотложных состояний. - 2007. - Т. 11, № 4. - С. 101-105. 30. Hamlet S. M. Distribution of Actinobacillus actinomycetemcomitans, Porphyromonas gingivalis and Prevotella intermedia in an Australian population / S. M. Hamlet, M. P. Cullinan, B. T. Westerman // J. Clin. Periodontol. - 2001.- Vol. 28. - P. 1163-1171. 31. Makoto Nomura. Relationship of serum advanced glycation end products with deterioration of periodontitis in type 2 diabetes patients / Makoto Nomura, Atsuo Amano // Journal of Periodontology. - 2006. - Vol. 77, № 1. - P. 15-20. 32. Meurman J. M. Oral and dental manifestation of GERD / J. M. Meurman // Oral Surg. - 1994. - Vol. 74. - P. 583-589. 33. Moshage H. Cytokines and acute phase response / H. Moshage // J. Pathol. - 1997. - № 181.- P. 257-266. 34. Murray P. R. Medical Microbiology / P. R. Murray et al. // USA. - 1998. - P. 70-73. 35. Page R. C. The patogenesis of human periodontis: an introduction / R. C. Page, K. S. Korman // Periodentol. -2000. - 1997. -Vol. 14. - P. 9-11. 36. Pucher J. Periodontal disease and diabetes mellitus / J. Pucher, J. Stewart // Current Diabetes Reports. - 2004. - Vol. 4, № 1. - P. 46-50. 37. Slade G. D. Acute phase inflamatory response to periodontal disease in the US population / G. D. Slade, S. Offenbacher et al. // J. Dent. Res. - 2000. - Vol. 79. - P. 49-57. 38. Vekksler A. E. Reduction of salivary bacteria by preprocedural rinses with chlorhexidine / A. E. Vekksler, G. A. Kayrouroz, M. G. Newman // J. Periodontol. - 1991. - № 3. - P. 649-651.

ИНТЕГРАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА

А. Л. Мельник, И. Н. Долгая, Г. Е. Христян,

Е. А. Радченко, И. В. Поволокина, В. В. Казмирчук

Резюме. Проанализирована и обобщена распространенность и клиническое течение доминирующих инфекционно-воспалительных заболеваний полости рта и их взаимосвязь с ассоциациями микроорганизмов различных таксономических групп. Обосновано целесообразность создания новых лекарственных препаратов на основе растительного сырья для лечения стоматологических заболеваний.

Ключевые слова: полость рта, микроорганизмы, возбудители, стоматологические заболевания, лекарственные препараты на основе растительного сырья.

THE INTEGRATED CHARACTERISTIC OF INFECTIOUS-INFLAMMATORY DISEASES OF THE ORAL CAVITY

A. L. Melnik, I. N. Dolgaya, G. E. Khristjan,

E. A. Radchenko, I. V. Povolokina, V. V. Kazmirchuk

Abstract. Prevalence and clinical flow of predominant infectious-inflammatory diseases of an oral cavity and their interrelation with associations of microorganisms of various taxonomical groups was analyzed and generalized. The feasibility of creating of new medical products on the basis of vegetative raw materials for treatment of dental diseases was well-founded.

Key words: oral cavity, microbes, agents, dental treatment, material base is a expedient and having prospects.

Mechnikov institute of microbiology and immunology of National academy of medical sciences of Ukraine, Kharkov

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.215-220.

Надійшла до редакції 25.02.2015

Рецензент – проф. С.Є. Дейнека

© А.Л. Мельник, І.М. Довга, Г.Є. Христян, О.О. Радченко, І.В. Поволокіна, В.В. Казмірчук, 2015

УДК:615.832.3:616-006.6

В.М. Нагірняк

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

ВИКОРИСТАННЯ ГІПЕРТЕРМІЇ В РАДІАЦІЙНІЙ ОНКОЛОГІЇ

Ключові слова: *гіпертермія, променева радіотерапія, онкологія.*

Резюме: *Стаття містить аналіз останніх опублікованих даних про результати застосування гіпертермії при лікуванні онкологічних хворих та дослідженню ефективності її дії у різних випадках. Приведені результати клінічних та лабораторних досліджень демонструють переваги застосування гіпертермііїї в комбінації з променевою терапією у порівнянні з застосуванням лише променевої терапії або лише хіміотерапії. Аналіз статистични даних по онкохворих, які пройшли курс комбінованого лікування гіпертермііїї з радіотерапією, свідчить про збільшення кількості пацієнтів, що повністю видужали, та збільшення тривалості часу після якого трапляється рецидив раку. Проведене порівняння різних технічних засобів для проведення гіпертермії дає змогу оцінити їх переваги та недоліки. Нові центри променевої терапії, що відкриваються в Україні, починаючи з 2007 року не мають техногологічних засобів для проведення гіпертермічного лікування онкологічних хворих. Світова практика застосування цього методу довела його ефективність. Додаткові інвестиціїї у існуючих клінічних центрах дозволили б підвищити еффективність нехірургічного лікування, як первинних хворих так і пацієнтів із рецидивами раку.*

Вступ

Вплив температури на стан здоров'я людей відомий ще з давніх часів. У Єгипті (3000-2500 до н.е.), а потім у древніх Греції та Римі пацієнтів занурювали у гарячу воду або пісок для збільшення температури їх тіла. Починаючи з XIX сторіччя, відомі випадки цільового зараження онкохворих інфекцією стрептококу, що призводило до захворювання пацієнтів рожистим запаленням та наступної лихоманки. Як результат, після підвищення температури усього тіла і відповідно підвищеної імунної реакції організму, відбулася повна ремісія лицьової саркоми та рецидиву меланоми. В іншому випадку, завдяки лихоманці відбулося зникнення раку шийки матки та гланд [1-3].

Використання регіональної гіпертермії в сучасній медицині почалося у 1898 році у Швеції. Гінеколог Ф. Вестермарк для лікування раку шийки матки використовував внутрішньо-порожнинну спіральну трубку з гарячою проточною водою [4]. У 1959 Барн Вудхолл використав екзотермічні хімічні реагенти для лікування раку мозку за допомогою гіпертермії [5]. При цьому температура в ділянці лікування досягала 43°C.

Завдяки сучасним технічним засобам, використання гіпертермії для локального контролю за злоякісними пухлинами розповсюдилось в область шкірних онкологічних захворювань, нейрології, гастрології, урології та гінекології. Дослідження, проведені в 70-х роках, показали, що приблизно кожен четвертий онкохворий, після приведених сумісно гіпертермії та променевої радіотерапії, продемонстрував відсутність ракових захворювань. При застосуванні однієї лише гіпертермііїї, чотири з п'яти хворих продемонстрували хоча і тимчасову, але відсутність ознак раку [6,7].

Мета дослідження

Мета публікації продемонструвати переваги застосування гіпертермічної медицини у лікуванні онкохворих. Базуючись на історії використання термальної медицини, використовуючи опубліковані результати лабораторних дослідженнь в області радіобіології та радіоонкології, та закінчуючи широким аналізом статистичних даних за результатами застосування гіпертермії в клінічній практиці в онкологічних центрах Західної Європи та США, автор намається продемонструвати ефективність даного методу лікування раку.

Приведений перелік наявних гіпертермічних установок, що уже використовуються у світових онкологічних центрах, має на меті довести доступність та маркетингову доцільність використання гіпертермії в клініках променевої терапії. Порівняно невеликі інвестиції дозволили б покращити якість лікування онкологчних хворих і

© В.М. Нагірняк, 2015

розширити гаму типів раку, що лікуються в Україні.

Категорії, типи та режими гіпертермії

Розрізняють три категорії клінічної гіпертермії щодо цільових напрямів їх дії. Перша категорія це гіпертермія усього тіла або загальна гіпертермія. При цьому, джерело тепла використовується для збільшення температури тіла до 41°С. Друга категорія це регіональна гіпертермія. Вона характеризується використанням декількох мікрохвильових або ультразвукових аплікаторів охоплює більш локалізовану ділянку ніж усе тіло і проникає значно глибше в м'які тканини, та передбачає зростання температури в цій області до 42 °С. Локальна (місцева) гіпертермія відноситься до третьої категорії. Вона охоплює значно меншу ділянку тіла ніж регіональна і вимагає застосування всього одного або ж радіочастотного зонду, або мікрохвильового чи ультразвукового аплікатора. Температура, в цьому випадку, може сягати 43 °С.

Щодо типу аплікаторів, що застосовуються, розрізняють поверхневу та внутрішньо-тканинну (внутрішньо-порожнинну) гіпертермію. Зовнішні аплікатори (водяні, радіо- та мікрохвильові. ультразвукові) викликають підвищення температури починаючи з поверхні тіла. При використанні внутрішньо-тканинних термальних зондів (мікрохвильових або ультразвукових), підвищення температури відбувається локалізовано, у цільовій зоні. Поверхнева гіпертермія покриває значну площу, але проникає у глибину лише на декілька сантиметрів. Температурні датчики, що використовуються для температурного контролю (термопари, терморезистори, термістори), можуть бути розташовані або на поверхні тіла або ж усередині тканин. При проведенні гіпертермії можливе застосування інфрачервоних фотокамер, які після попереднього калібрування, дають карту розподілу температури, як на поверхні шкіри пацієнта так і дозволяють моделювання розподілу температурного поля в глибину тіла. Внутрішньотканинний гіпертермічний зонд може бути введений безпосередньо в пухлину разом із термодатчиками. У загальному, поверхнева гіпертермія не потребує застосування анестезії. Внутрішньо-тканинна гіпертермія вимагає застосування попередньої анестезії оскільки внутрішньотканинні катетери вводяться в тіло пацієнта.

Щодо температурного режиму, розрізняють помірну гіпертермію та термальну абляцію [8]. Помірна гіпертермія передбачає підвищення температури тканин до 41-45°С впродовж 30 - 60 хвилин. При абляції або, іншими словами, термальному видаленні, температура підвищується до 47-50°С і вище, і триває на цьому рівні більш ніж 10 хвилин. Обидва режими можуть бути застосовані як до, так і після радіотерапії.

Аплікатори для помірної гіпертермії

Ультразвукові апплікатори складаються з одного або декількох ультразвукових перетворювачів та прикріплених до них водяних болюсів. Останні забезпечують акустичний контакт з поверхнею тіла пацієнта, дають можливість зменшувати температурне навантаження на шкіру та одночасно відводять тепло від ультразвукового перетворювача (Рис.1, 2). Мікрохвильові та радіочастотні аплікатори надають більше свободи в позиціюванні аплікатора при поверхневій гіпертермії (Рис.3). Теплове навантаження при їх застосуванні більш за все зосереджене в безпосередній близькості біля аплікатора, а не в цільовій області, що є небажаним при поверхневій гіпертермії, та призводить до ускладнень і опіків.

Рис. 1. Ультразвуковий аплікатор з глибинно-контрольованою депозицією тепла при поверхневій гіпертермії. Аплікатор містить 16 ультразвукових елементів (з робочими частотами 1.9 і 4.9 MHz), що дозволяє створювати поверхневі температкрні поля розміром 2 см х 2 см. Вода, що циркулює в аплікаторі, дозволяє охолоджувати як сам аплікатор так і поверхню шкіри пацієнта [9].

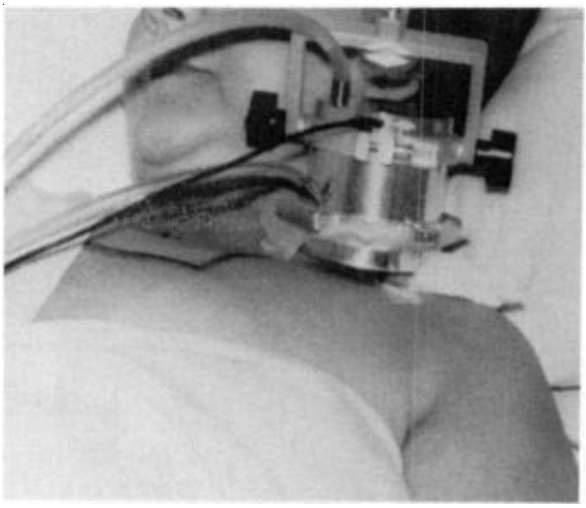

Рис.2. Ультразвуковий аплікатор із водяним болюсом для контрольованої поверхневої гіпертермії. Апертура ультразвукового перетворювача 5 см, робоча частота 2 MHz [10].

Рис. 3. Мікрохвильова (900 MHz) гіпертермічна система для лікування поверхневих і приповерхневих пухлин (BSD 500). У комплект входить насос, що контролює циркуляцію води у болюсі знижуючи поверхневу температуру при дії аплікатора. (Фото з сайту www.bsdmedical.com).

У цьому випадку, ультразвукові аплікатори мають перевагу дозволяючи глибинно-контрольований нагрів тканин. Ультразвукові аплікатори також дозволяють уникати побічних ефектів (опіків) при наявності в пацієнта металевих шунтів, імплантів та стимуляторів серця. Форма та розмір аплікатора визначають форму та розмір теплового поля і вибираються в залежності від розміру та локалізації цільової області опромінення. При збільшенні потужності всі типи аплікаторів можуть бути застосовані для термальної абляції як на поверхні так і в середині тіла.

Аплікатори для термальної абляції

Термальна абляція використовується для знищення клітин раку завдяки нагріванню їх до температури 50°C впродовж тривалого часу. Смерть клітин наступає через термальну коагуляцію. Джерелами тепла для таких цілей можуть бути радіочастотні електроди, мікрохвильові антени, лазерні оптоволокна, ультразвукові перетворювачі та прямі нагрівачі на змінному або постійному електричному струмові. Кожна із таких систем дає потенційну можливість опромінити потрібну область із мінімальною шкодою для оточуючих тканин. Промисловість надає широку гамму приладів для таких цілей (Рис.3, 4, 5). Багато теоретичних і практичних досліджень було проведено з розрахунку теплових полів, що генеруються такими приладами [11-14].

Рис.4. Радіочастотна гіпертермічна система (BSD 2000) для лікування поверхневих та приповерхневих ракових пухлин (3 см в глибину). (Фото з сайту www.bsdmc.com)

Рис.5. Мікрохвильовий аплікатор MA-151 для мікрохвильової абляції (видалення) ракових пухлин. Загальна область дії аплікатора 4x5 см з температурними ділянками 2.5x 2.5 см і глибиною дії до 2 см. (Фото з сайту www.bsdmc.com).

Найбільш часто використовуваними є радіочастотні та мікрохвильові аплікатори. Виходячи з клінічної практики, співвідношення використання радіочастотної абляції до мікрохвильової складає 13 до 1. Важливим при використанні радіочастотних аплікаторів є правильне розміщення їх електродів та термосенсорів у середині пацієнта. Для цього використовуються флюороскопічні маркери з КТ або ж ультразвукові сканери (Рис.6).

Інша категорія неінвазійних аплікаторів для видалення включає системи на основі високосфокусованого ультразвуку високої інтенсивності (HIFU) [16]. Промислові системи (Ablatherm, Sonablate 500) дозволяють позиціонувати аплікатор всередині людського тіла, наприклад ректально, та ефективно видаляти ракові утворення у цільовій ділянці. Контроль за результатом електромагнітної або ультразвукової абляції, за коагуляцією тканин, за руйнуванням васкулатури та за

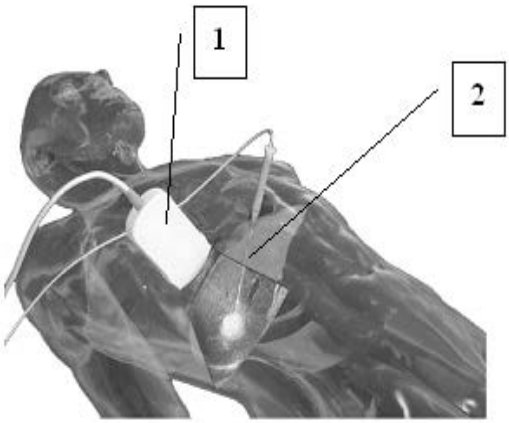

Рис.6. Радіочастотна абляція м'яких тканин печінки. Діагностичний ультразвуковий датчик (1) використовується для позиціювання радіочастотного зонду (2) і для контролю за результатами коагуляції та некрозу пухлини [15].

формуванням некрозу здійснюється за допомогою або ж контрастної ультразвукової сонографії, КТ, або ж МРТ [12, 17, 18].

Механізми дії гіпертермії на ракову пухлину

Розрізняють щонайменше три механізми дії гіпертермії на рак м'яких тканин: вона підвищує імунну реакцію організму, діє на фізіологію та судинну структуру ракової пухлини та безпосередньо впливає на ракові клітини. Під час дії помірної гіпертермії (39°C-43°C) збільшується кровопотік,, збільшується проникність клітинних мембран, кислотність та вміст кисню в клітинах. Також збільшується їх метаболічна активність, проникнення ліків у клітини, збільшується їх чуттєвість до хімо- та радіоагентів.

Ракові клітини більш стійкіші до дії радіації в порівнянні з нормальними клітинами. Але завдяки тому, що кровоносна система ракового новоутворення не реагує збільшенням кровопотоку при збільшення температури, ракові клітини погано переносять тепло. Тепло вибірково вбиває клітини, що хронічно гіпоксичні і у яких нестача поживних речовин. Ці риси як відомо притаманні раковим клітинам.

Вплив на імунну систему

Підвищена реакція імунної системи на підвищення температури організму проявляється у вигляді декількох ефектів.

По-перше, гіпертермія призводить до зростання активності дендритних клітин в областях підвищеної присутності антигенів (Рис.7). Вони активують дію антиген-визначених лімфоцитів [19].

Крім цього, відбувається збільшення притоку лімфоцитів в область пухлини. Лімфоцити перебувають у стресовому середовищі в області

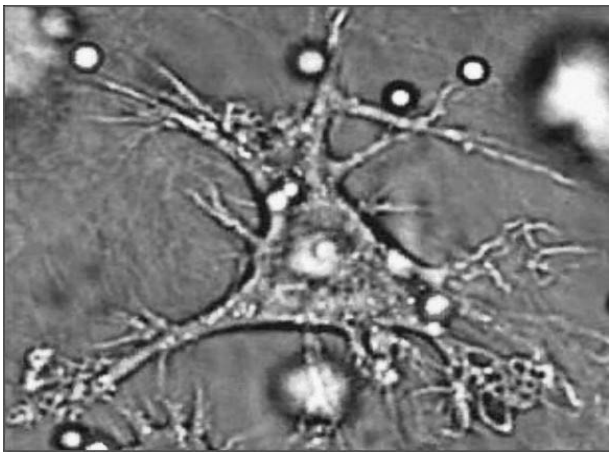

Рис.7. Дендритна клітина відіграє значну роль в активації імунної системи організму, транспортуванні антигенів та направленій дії лімфоцитів [20].

поблизу раку, яка відзначається гіпоксією та підвищеною кислотністю (pH) [21]. Із збільшенням температури до рівня лихоманки, залучення лімфоцитів в ділянку вражену раком збільшується, та збільшується їх активність щодо секреції антиген-визначених антитіл. Маркерами для направленої дії лімфоцитів є шокопротеїни які генеруються на поверхні ракових клітин. Підвищення температури веде до зростання вироблення дендритними клітинами співстимулюючих молекул для активації лімфоцитів [22].

Вплив на фізіологію судинної структури пухлини

Локальна гіпертермія збільшує циркуляцію крові по кровоносних судинах і, тим самим, збільшує приток кисню та його вміст у клітинах. Останнє призводить до збільшення чутливості ракових клітин, зменшенню їх стійкості до дії радіації та здатності відновлюватися після дії радіації [23] (рис. 8).

Впродовж дії гіпертермії судинна структура

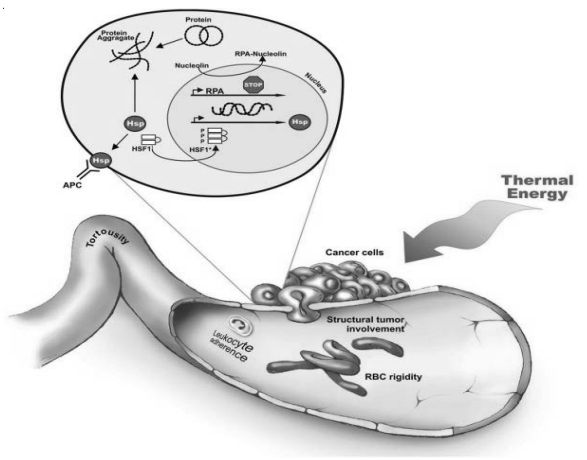

Рис.8. Дія гіпертермії на фізіологію пухлини та на ракові клітини [23].

ракової пухлини руйнується під тиском збільшеного кровотоку. Руйнація кровоносної системи в ділянці раку зменшує кровопотік і як наслідок, це веде до зменшення метаболізму в ракових клітинах і їх здатності відновлюватись після дії радіоопромінення. Теплопровідність ракової пухлини внаслідок обмеженої судинної структури менша ніж у здорової тканини. Це веде до більшого зростання температури саме в області пухлини в порівнянні з нормальними тканинами при тій самій термальній дозі.

Вплив на клітини ракової пухлини

Ракові клітини в порівнянні з нормальними клітинами є гіпоскичними. Це суттєво збільшує їх здатність спротиву дії радіації. Збільшення кровотоку під дією гіпертермії призводить до зростанню вмісту кисню в ракових клітинах, що в свою чергу призводить до збільшення їх чутливості до радіації. Як було сказано вище, область ракової пухлини відзначається зменшеною теплопровідністю і, тим самим, акумуляція тепла там значно більша ніж у нормальних тканинах. Гіпертермія пошкоджує мембрану, каркас та функції ядра ракових клітин. Вона викликає зменшення транспортних властивостей мембран цих клітин. Температура понад 41°C викликає зменшення клітинної кислотності, що призводить до зменшення їх живучості та здатності трансплантуватись.

Термостійкість клітин в умовах підвищеної температури визначається дією декількох механізмів. Ці механізми включають в себе згортання деяких протеїнів згідно з напрямком заданим протеїнами теплового шоку (HSP) та деградацією інших, які не підтримуються HPS. Шокопротеїни також приймають безпосередню участь у протидії програмованій смерті клітин (апоптозу) під дією збільшеної температури [24-27].

Транскрипція генів білків теплового шоку (шокопротеїнів) HSP регулюється фактором транскрипції HSF1 у молекулі ДНК, яка відчуває дію теплового шоку і включає швидке виділення білків теплового шоку [28, 29]. Є три основні типи цих протеїнів, що регулюють діяльність клітин під дією термошоку: HSP27, HSP70, та HSP90. Виділення HSP27 і HSP70 у клітинах блокує програмовану смерть клітин унаслідок дії підвищеної температури, а HSP90 сприяє виробленню онкопротеїнів і формуванню нових ракових клітин [30]. У ракових клітинах з порушеною структурою ДНК цей захисний механізм збитий. Останні дослідження в клітинній біології показали, що гіпертермія блокує механізм самовідновлення ДНК у ракових клітинах завдяки тому, що при підвищенні температури звертається протеїн BRCA2, який є ключовим у відновленні ДНК ракових клітин [31].

Генерація шокопротеїнів на поверхні ракових клітин є розпізнавальним знаком для клітин імунної системи. Таким чином імунна система краще відрізняє останні від здорових нормальних клітин.

Тепловий шок значно зменшує клітинний метаболізм унаслідок зменшення потоку поживних речовин до місцеположення пухлини і зменшує здатність ракових клітин до відновлення та виживання після дії радіації [32].

Кількісна характеристика дії гіпертермії

При призначенні помірної гіпертермії пацієнту в клініці променевої терапії визначаються основні параметри цієї процедури. До них відносять тривалість, величину температури, час та частоту проведення гіпертермії або іншими словами фракцинацію. Збільшення тривалості обігріву та величини температури призводить до зростання кровопотоку та кисневмісткості в тканинних клітинах [33]. Збільшення частоти проведення сеансів гіпертермії дозволяє підтримувати підвищену кисневмісткість і вразливість ракових клітин і тим самим підвищує сукупний позитивний ефект комбінованого лікування з застосуванням променевої терапії та гіпертермії.

Кількісно, термальний ефект гіпертермії при фіксованій температурі T може бути оцінено за допомогою температурної дози TD(43), що вимірюється у еквівалент-хвилинах [34]:

$$TD(43) = t \cdot R^{(43-T)} \qquad (1)$$

де коефіцієнт R= 0,25 для температур менше 43°C, і R = 0,5 для температур більше 43°C, T - це температура тканини в області дії гіпертермії (°C), і t (у хвилинах) - це тривалість дії гіпертермії. Якщо доза перевищує 250 еквівалент-хвилин, то клітина вважається мертвою.

У разі безперервної зміни температури, для визначення загальної температурної дози TD(43), що отримує пацієнт впродовж однієї фракції, необхідно просумувати загальну кількість еквівалент-хвилин для кожної температури Tk, щоб визначити загальну температурну дозу:

$$TD(43) = \sum_{k=1}^{n} t_k \cdot R^{(43-T_k)} \qquad (2)$$

де tk це час впродовж якого підтримується температура Tk, а n - число змін температури впродовж однієї фракції.

Результати застосування гіпертермії в клінічній практиці

Застосування термальної абляції веде до

суттєвого зменшення болю. Особливо це важливо у випадку неоперабельних пацієнтів, на пізніх стадіях раку. Зокрема, раку легенів із використанням внутрішньо-тканинних зондів. Процедура передбачає нагрів тканин до понад 50°С впродовж тривалого, біля 10 хвилин, часу. Термоабляція демонструє покращений сукупний ефект при сумісному її використанні з променевою радіотерапією. Комбіноване лікування дає вищий процент пацієнтів, що вижили у порівнянні з випадками використання окремо лише одного з вищезгаданих методів [35,36]. Треба зауважити, що використання радіочастотної термоабляції не гарантує знищення усіх ракових клітин, особливо якщо розмір пухлини перевищує 3 см [37].

Загальна гіпертермія тіла, як правило, використовується у випадках доброго загального стану пацієнтів та у комбінації з хіміотерапією [39].

У сучасній клінічній практиці процедура помірної місцевої (локальної) гіпертермії передбачає нагрів ракової пухлини за допомогою електромагнітного поля до температури 42-44 °С впродовж 45 - 60 хвилин. Кількість фракцій може досягати 15-ти. Частота процедура призначається від одного до п'яти разів на тиждень. Вона, в основному, приписується пацієнтам із прогресуючим чи повторним раком розташованим не глибше ніж 3 см від поверхні тіла. Основні області лікування включають метастазуючи лімфовузли голови та шиї,, ракові пухлини грудей, меланому, та нижньої частини тіла. Як було зазначено, найбільш ефективне лікування досягається у випадку комбінованого використання гіпертермії та променевої радіотерапії. Причому, найкращий результат від комбінованого застосування радіації та гіпертермії відбувається у разі їх часового суміщення тобто одночасного проведення, що важко впровадити на практиці [38]. Тому рекомендується, щоб гіпертермія проводилася відразу, до або після радіотерапії, з перервою не більше ніж 120 хвилин.

Гіпертермія як окрема клінічна терапія показала, що у 13% випадків пацієнтів з деякими злоякісними пухлинами зникають повністю всі признаки раку. Клінічна практика показала, що якщо включити гіпертермію як супровідну до існуючих (хіміо-, радіотерапія) процедур лікування, вона демонструє 50% покращення ремісії раку, збільшення термінів до повторного рецидиву раку та кількості виживших пацієнтів [39]. Широке узагальнення результатів клінічного застосування гіпертермії у комбінації або з хіміотерапією або з променевою терапією наведено в статті Ван дер Зі [39]. Дані наведені у розрізі різних локалізацій та типу раку.

Щодо лікування раку грудей та поверхневих пухлин, то згідно клінічних досліджень проведених в Дюк Університеті (США) з лікування повторної карциноми, застосування гіпертермії призводить до суттєво покрашених результатів [40]. У дослідженні приймало участь 109 пацієнтів з поверхневим раком. Більшість пацієнтів мали повторний рак стінки грудей після раку молочної залози. Деякі з них - меланому. Після першого циклу радіаційної терапії, пацієнти пройшли повторний курс радіотерапії із супроводжуючою гіпертермією. У другому випадку результати були значно кращими. Повне зникнення ознак раку було досягнуто у 68% випадків. У контрольній групі, що не отримувала гіпертермію, повна ремісія спостерігалася лише у 24% випадків. На основі результатів цього дослідження було зазначено, що комбінована терапія дає жінкам, у яких відбувся рецидив раку у стінці грудей, можливість стримувати ріст пухлини впродовж тривалого часу. Рекомендації цього дослідження відносно лікування рецидиву карциноми грудної порожнини були впроваджені у 30 центрах з клінічною гіпертермією.

Цікава статистика спостерігається при комбінації місцевої гіпертермії з променевою терапією при лікуванні раку в області голови та шиї. У Онкологічному Центрі в Тренто (Італія) підтвердили ефективність застосування гіпертермії при лікуванні раку шиї та голови на пізніх стадіях хвороби. При застосуванні лише радіаційної терапії повна ремісія раку відбувалася у 41% випадків. У той час коли застосовувалась комбінована терапія, зникнення ознак раку відбулося у 83% випадків. Крім того, відсоток пацієнтів що вижили впродовж 5 років зріс з нуля до 53 % за рахунок застосування гіпертермії [41].

Дослідження в застосуванні гіпертермії для лікування рецидиву злоякісної метастазуючої меланоми були проведені у Данії, в університетській клініці Аарнуса. У групі із 70 пацієнтів, половина пацієнтів було проліковано лише з радіотерапією. Інша половина отримала місцеву гіпертермію разом з радіотерапією. Аналіз результатів лікування показав, що комбінована терапія у 46% випадків дала можливість локального контролю над пухлиною у порівнянні з 28% у разі використання лише радіотерапії [42]

Використання гіпертермії в Україні в онкологічній практиці почалося в середині 90-х років минулого століття. Згідно опублікованих матеріалів, лікування та дослідження проводились із використанням вітчизняних систем Яхта-4 та Яхта-5 [43]. Наукові дослідження проведені на

кафедрах онкології Запоріжського і Національного імені О.О.Богомольця медичних університетах підтвердили суттєве покращення результатів лікування онкохворих у випадках використання гіпертермії поряд з хіміо- та радіотерапіями [44]. Використання вітчизняної мікрохвильової (434 та 915 МГц) системи для поверхневої гіпертермії "Радмир" не набула достатнього клінічного застосування. Починаючи з 2005 року в Україні для гіпертермічного лікування онкологічних хворих почала використовуватись угорська система ЕНУ-2000 (OncoTherm, Пати, Угорщина).

Висновки

Завдяки тому, що гіпертермія довела свою клінічну ефективність, враховуючи факт відсутності негативних наслідків у пацієнтів після проведення процедури та невисоку вартість для технічного та організаційного впровадження гіпертермії у клінічну практику, гіпертермію слід розглядати як метод лікування раку з великим потенціалом. У США існує 38 клінічних центрів де впроваджено гіпертермію як супутнього до променевої терапії лікування. У Західній Європі є 24 онкологічних центра, що проводять гіпертермічні процедури. У Китаї їх 12. Цей метод особливо ефективний у випадках де є обмеження на застосування радіотерапії, біля чутливих до радіації органів та на саму величину радіаційної дози.

Існують ряд обмежень для ширшого застосування гіпертермії у клінічній практиці. Серед них, складність у вимірюванні температури в певних ділянках тканин, точне визначення температурної дози та контроль за нею. У разі лікування пухлин в зоні шиї, голови, кінцівок, існують ряд безпосередніх методів виміру температурного поля на поверхні пацієнта за допомогою термопар, термісторів та інфрачервоних камер із наступним розрахунком температурного поля всередині тіла. Також, у випадку проведення внутрішньо-тканинної гіпертермії, існує можливість виміру температури в цільовій зоні абляції або теплового опромінення за допомогою вбудованих в імплантовані катетери термопар, термісторів або терморезисторів. Цей метод має ряд незручностей до яких відносяться необхідність використання анестезії та обмежений контроль над температурним полем.

Продовжується розробка нових гіпертермічних систем, що є нагальним питанням. Пілотні ультразвукові гіпертермічні системи дозволяють проводити як глибинно-контрольовану гіпертермію так і високо-сфокусовану абляцію м'яких тканин. Системи з використанням термочутливих ліпосом дозволяють цільове застосування ліків до зони раку та проведення місцевої гіпертермії за допомогою магнітних наночасток. У даний момент проводяться лабораторні та клінічні опробування таких систем у ряді університетських онкологічних центрів США та Канади. Перспективність розвитку таких систем визначається можливістю одночасно проводити гіпертермію та радіаційне опромінення. Оцінка температурного поля відбувається на основі температурної залежності коефіцієнтів затухання та швидкості розповсюдження звуку.

Променеві онкологічні центри України оснащені найсучаснішими лінійними прискорювачами які дозволяють проводити високоточне опромінювання пухлин. Впровадження гіпертермічного лікування в щоденну рутинну практику в цих центрах потребує поміркованих інвестицій в обладнання та невеликого часу для навчання персоналу. Це б дозволило поряд із використанням переваг гіпертермії в лікуванні онкохворих проводити сучасні клінічні дослідження в області термальної медицини, тестування пілотних гіпертермічних систем в клінічних умовах.

Література. 1.Bruns P. Die Heilwirkung des Erysipels auf Geschwulste//Bietr Klin Chir.- 1887.-№3.-P.443-466. 2.Busch W. Uber den Einfluss welchen Heftigere Erispeln Zuweilen auf Organisierte Neubildungen Ausuben //Verhandl Naurth Preuss Rhein Westphal.-1866.-№ 23.-P.28-30. 3.Coley W.B. A Preliminary note on the treatment of inoperable sarcoma by the toxic product of erysipelas // Post-Graduate.- 1893.-№8.-P.278-286. 4.Westermark F. Uber die Behandlung des Ulcerirended. Cervixcarcinoms. Mittel Konstanter Warme// Zbl Gynak.- 1898.-№00.-P.1335-1339. 5.Woodhall B. Effect of hyperthermia on cancer chemotherapy -application to external cancer of head and face structures/ B. Woodhall, K.L. Pickrell, N.G. Georgiade, M.S. Mahaley, H.T. Dukes // Annals Surg.-1960.-№151.-P.750-759. 6.Kim J.H. Combination hyperthermia and radiation therapy for cutaneous malignant melanoma/ J.H. Kim, E.W. Hahn, N. Tokita // Cancer.- 1978.-V.41.-№.6.-P.2143-2148. 7.Kim J.H. Local tumor hyperthermia in combination with radiation therapy. 1.Malignant cutaneous lesions / J.H. Kim, E.W. Hahn, N. Tokita, L.Z. Nisce // Cancer.-1977.-V.40, № 1.-P.161-169. 8.Stauffer P.R. Evolving technology for thermal therapy of cancer // Int. J. Hyperthermia. -2005.-V.21, № 8.-P. 731-744. 9.Novбk P. SURLAS: a new clinical grade ultrasound system for sequential or concomitant thermoradiotherapy of superficial tumors: applicator description/ P. Novбk, E.G. Moros, W.L. Straube, R.J. Myerson //Med. Phys.-2005.-V. 32, №.1.-P.:230-40. 10. Corry P. M. Combined ultrasound and radiation therapy treatment of human superficial tumors/ P. M. Corry, W.J. Spanos, E.J. Tilchen, B. Barlogie, H.T. Barkley, E. P. Armour / /Radiology.-1982.-V.145,№1.-P. 165-169. 11.Shafirstein G. Conductive interstitial thermal therapy device for surgical margin ablation: in vivo verification of a theoretical model/ G. Shafirstein, P. Novбk, E.G. Moros, E. Siegel, L.Hennings, Y. Kaufmann, S. Ferguson, J. Myhill, M. Swaney, P. Spring // Int J Hyperthermia.-2007.-V.23,№6.-P.477-492. 12.Nahirnyak V.M. Doppler signals observed during high temperature thermal ablation are the result of boiling / V.M. Nahirnyak, E.G. Moros, P. Novбk, Suzanne V. Klimberg, G. Shafirstein // Int J Hyperthermia.-2010.-V. 26, №6.-P.586-593.13.Chen C.-C. R. Characterization of tracked radiofrequency ablation in phantom/ C.-C. R. Chen, M. I. Miga, R.L. Galloway// Med. Phys.-2007.-V. 34.-P.4030-4044. 14.MakarovV.N., Uschenko G.V. Comparative analysis microwave and radiofrequency heating for thermal ablation of tumor //Vacuum Electronics Conference, IVEC '09. IEEE International.- 28-30 April 2009.-P. 249 - 250. 15.Dodd G.D. Minimally invasive treatment of malignant

hepatic tumors: At the threshold of a major breakthrough/ G.D. Dodd, M.C. Soulen, R.A. Kane, T. Livraghi, W.R. Lees, Y. Yamashita, A.R. Gillams, O.I. Karahan, H. Rhim // Radiographics.-2000.-V.20.-P.9-27. 16.ter Haar G. High Intensity Focused Ultrasound: Past, present and future/ G. ter Haar, C. Coussios // Int. J. Hyperthermia.-2007.-V.23,№.2.-P. 85-87. 17.Gertner M.R. Contrast enhanced Doppler ultrasound to assess interstitial microwave thermal therapy (IMTT) for localized prostate cancer / M.R. Gertner, M.D. Sherar, M.E. O'Malley et al // Proc. 56th Annu. Meet Can. Urol. Assoc.-2001. 18.Purdie T.G. Dynamic contrast enhanced CT measurement of blood flow during interstitial laser photocoagulation:Comparison with an Arrhenius damage model/ T.G. Purdie, T-Y. Lee, M. Iizuka, M.D. Sherar //Phys. Med. Biol.-2000.-V.45.-P.1115-1126. 19.Baronzio G. Hyperthermia and immunity. A brief overview / G.Baronzio, A.Gramaglia, G.Fiorentini// In Vivo.-2006.-V. 20.-P.689-95. 20.Lipscomb M.F. Dendritic cells: Immune regulators in health and disease / M.F. Lipscomb, B.J. Masten //Physiol.Rev.-2002.-V.82.-P.97-130. 21.Olkowski Z.L. Responses of immune system to hyperthermia in consensus on hyperthermia for 1990s / Z.L Olkowski and W. Jedrzejczak //Adv.Exp Med Biol.-1990.-V.267.-P: 507-551. 22.Weiss T.F. Cellular Biophysics. Cambridge: MIT Press,1996.-729p. 23.Moyer H.R. The role of hyperthermia in optimizing tumor response to regional therapy/ H.R. Moyer and K.A. Delman // International Journal of Hyperthermia.-2008.-V.24. -P.251 - 261. 24.Tang D. Expression of heat shock proteins and heat shock protein messenger ribonucleic acid in human prostate carcinoma in vitro and in tumors in vivo / D. Tang, M.A. Khaleque, E.L. Jones, J.R. Theriault, C. Li, W.H. Wong, M.A. Stevenson, S.K. Calderwood //Cell Stress Chaperones.-2005.-V.10.-P.46-58. 25.Jones E.L. The 70 kilodalton heat shock protein is an inhibitor of apoptosis in prostate cancer / E.L. Jones, M.J. Zhao, M.A. Stevenson, S.K. Calderwood // Int J Hyperthermia.-2004.-V.20.-P.835-849. 26.Gabai V.L. Role of Hsp70 in regulation of stress-kinase JNK: Implications in apoptosis and aging/ V.L. Gabai, A.B. Meriin, J.A. Yaglom, V.Z. Volloch, M.Y. Sherman //FEBS Lett.-1998.-V.438.-P.1-4. 27.Garrido C. Heat shock proteins 27 and 70: Anti-apoptotic proteins with tumorigenic properties/ C.Garrido, M.Brunet, C. Didelot, Y. Zermati, E. Schmitt, G. Kroemer // Cell Cycle.-2006.-V.5.-P.2592-2601. 28.Sorger P.K. Yeast heat shock factor is an essential DNA-binding protein that exhibits temperaturedependent phosphorylation/ P.K. Sorger, H.R.B. Pelham // Cell.-1988.-V.54.-P.855-864. 29.Wu C. Heat shock transcription factors: Structure and regulation / C.Wu //Ann Rev Cell Dev Biol.-1995.-V.11.-P.441-469. 30.Calderwood S.K. Heat shock proteins: Stressproteins with Janus-like properties in cancer / S.K. Calderwood, D.R. Ciocca //Int J Hyperthermia.-2008.-V.24.-P.31-39. 31.Krawczyk P. M. Mild hyperthermia inhibits homologous recombination, induces BRCA2 degradation, and sensitizes cancer cells to poly (ADP-ribose) polymerase-1 inhibition./ B. Eppink, J. Essers, J. Stap, H. Rodermond, H. Odijk, A. Zelensky, C. van Bree, L. J..Stalpers, M. R. Buist, T. Soullии., J. Rens, H. J. M Verhagen, M. J. O'Connor, N. A. P. Franken, T. L.M. ten Hagen, R. Kanaar, J.A. Aten // PNAS.-2011.-V.108, №24.-P. 9851-9856. Published ahead of print on May 9, 2011. 32.Corry P.M. Thermal medicine, heat shock proteins and cancer/ P.M. Corry and M.W. Dewhirst // Int. Journal of Hyperthermia.-2005.-V.21, №8.-P:675 - 677. 33.Horsman M.R. Tissue physiology and the response to heat /M.R. Horsman // Int. J. Hyperthermia.-2006.-V.22, №3.-P.197-203. 34.Sapareto S.A. Thermal dose determination in cancer therapy/ S.A. Sapareto, W.C. Dewey / /Int J Radiat Oncol Biol Phys.-1984.-V.10.-P.787-800. 35.Grieco C. A. et al. Image-guided percutaneous thermal ablation for the palliative treatment of chest wall masses/ C.A. Grieco, C. J. Simon, W.W. Mayo-Smith, T. A. DiPetrillo, N.E. Ready, D.E. Dupuy // Amer J Clin Oncology.-2007.-V.30,№4.-P.361-367. 36.Grieco C.A. Percutaneous image-guided thermal ablation and radiation therapy: outcomes of combined treatment for 41 Patients with iInoperable stage I/II non-small-cell lung cancer. / C.A Grieco. et al //J Vasc Int Rad.-2006.-V.17, №7.-P.1117-1124. 37.Dupuy D.E. Radiofrequency ablation followed by conventional radiotherapy for medically inoperable stage I non-small cell lung cancer/ D. E. Dupuy et al.//Chest.-2006.-V.129,№3.-P.738-745. 38.Urano M. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures/M. Urano, M.Kuroda, Y.Nishimura// Int. J. Hyperthermia.-1999.-V.15.-P.79-107. 39.van der Zee J. Heating the patient: A promising approach?/ J. van der Zee // Ann. Oncol.-2002.-V.13,№8.-P.173-184. 40.Jones E. A randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors/ E. Jones // Journal of Clinical Oncology.-2005.-V.23,№13.-P.3079-3085. 41.Valdagni R. Report of long-term follow-up in a randomized trial comparing radiation therapy and radiation therapy plus hyperthermia to metastatic lymphnodes in stage IV head and neck patients/ R.Valdagni, M. Amichetti//International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.-1994.-V.28,№1.-P.163-169. 42.Overgaard J. Randomized trial of hyperthermia as adjuvant to radiotherapy for recurrent or metastatic malignant melanoma./ J. Overgaard, D. Gonzalez-Gonzalez, M.C.C. Hulshof, G. Arcangeli, O. Dahl, O. Mella, S.M. Bentzen //The Lancet.-1995.-V.345,№8849.-P.:540-543. 43.Русаков С.В. Гипертермия в онкологии: неизвестное об известном.http://www.mw-online.ru/view_page.php?page=63&ID=1. 44.Орел В.Э. Радиочастотная гипертермия злокачественных новообразований, нанотехнологии и динамический хаос / В.Э. Орел, И.Б. Щепотин., И.И. Смоланка. и др -Тернополь: ТПМУ, Укрмедкнига, 2012.-448 с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИПЕРТЕРМИИ В РАДИАЦИОННОЙ ОНКОЛОГИИ

В.М. Нагирняк

Резюме. Статья содержит анализ последних опубликованных данных касающихся исследований действия гипертермии и ее применения для лечения онкологических больных. Приведённые результаты клинических и лабораторных исследований демонстрируют преимущества применения гипертермии в комбинации с лучевой терапией в сравнении с использованием отдельно или лучевой терапии или химиотерапии. Статистические данные по онкобольным свидетельствуют об увеличении количества пациентов полностью выздоровевших и увеличении продолжительности периода перед повторным рецидивом рака в случае использования гипертермии как сопутствующего лучевой терапии процедуры. Новые центры лучевой терапии, которые открываются в Украине начиная с 2007, не имеют технологических средств для проведения гипертермического лечения онкологических больных. Мировая практика применения этого метода доказала эффективность этого метода. Незначительные дополнительные инвестиции для этого позволили бы увеличить эффективность нехирургического лечения, как первичных больных, так и пациентов с рецидивами рака.

Ключевые слова: гипертермия, лучевая радиотерапия, онкология.

USE OF HYPERTHERMIA IN RADIATION ONCOLOGY

V.M. Nahirniak

Abstract. The paper contains the recently published data concrening the results of the use of hyperthermia in radiation oncology practice. Analysis of the presented data demonstrates the advantage of the use of hyperthermia in combination with radiation therapy over the use of either radiation therapy alone or chemotherapy alone. Available technological advances with small additional investments would improve the outcomes of patient's treatment in the existing radiation oncology centers in Ukraine.

Key words: hyperthermia, radiation therapy, oncology.

Bukovyna State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.221-228.

Надійшла до редакції 25.03.2015
Рецензент – проф. Р.В.Сенютович
© В.М. Нагірняк, 2015

УДК 616.8-022:616.831

І.І. Торяник,

В.В. Колесник

ДУ "Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України",
м. Київ
ДУ "Інститут мікробіології та імунології імені І. І. Мечникова НАМН України",
м. Харків

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА ОЦІНКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ІШЕМІЧНОГО ЕМБОЛІЧНОГО ІНСУЛЬТУ: ПІДСУМКИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Ключові слова: *патофізіологічна оцінка, поведінкові тести (водний лабіринт Морріса), патоморфологічні ознаки, експериментальний емболічний ішемічний інсульт, самці щурів лінії Вістар 3 місячного віку.*

Резюме*. У статті принаявний науково-теоретичний огляд за підсумками багаторічного дослідження проблеми моделювання, клініко-експериментального спостереження та лікування емболічного ішемічного інсульту в 3-місячних самців щурів лінії Вістар. Авторами надається структурно-функціональне підґрунтя отриманим результатам. Власні наробки ретельно аналізуються та критично оцінюються (засобами світло-оптичної, електронної мікроскопії, морфометрії, функціональними поведінковими тестами: водний лабіринт Морріса), планомірно порівнюються з результатами попередників. Пропонуються способи підвищення ефективності лікування ішемічного інсульту шляхом застосування клітинної трансплантації (внутрішньовенна, інтракраніальна, субокципітальна) на різних строках розвитку останнього (1-14 доби). Передбачаються засоби прогнозу наближених наслідків розвитку хвороби в умовах експерименту. Широко застосовуються структурно-функціональні маркери (тромбоемболія, стази, некроз, лікворно-гліальні кисти, гліальний рубець) для диференціальної діагностики експериментального емболічного ішемічного інсульту.*

Успішне лікування та профілактика ішемічного інсульту є доволі непроста клініко-соціальна проблема, що тісно пов'язана із застосуванням новітніх медичних нанотехнологій [6, 24]. Серед останніх велике значення відводиться клітинній терапії як принципово новому напрямку усунення деструктивно-дегенеративних наслідків ішемічного синдрому [8]. Серед широкого спектру пропонованих клітинних агентів, на тепер перевага надається СМК, для яких існують відпрацьовані методики виділення, культивування, нарощування заданої кількості in vitro [15]. Відомі процедурні моменти застосування СМК в експериментальній медицині, загальні механізми їхнього впливу на організм in vivo, деякі наближені та віддалені ефекти. Існує опис фенотипу цих клітин, виявлені ортодоксальні напрямки їх диференціювання, отриманий однотипний клітинний матеріал на базі культури СМК [33]. Досліджена та ефективно застосовується в експерименті автологічна лінія. Однак, не зважаючи на все зазначене вище, існує ціла низка питань, пов'язаних із застосуванням АСМК, що потребує свого невідкладного розв'язання. Вона стосується можливостей і напрямків диференціювання, застосування лікувальних властивостей у замісній терапії деструктивно-дегенеративних захворювань ЦНС [7], ролі певних типів клітин у формуванні позитивної відповіді на клітинну трансплантацію, тощо [23].

У результаті проведених досліджень показано, що застосовані в експерименті на самцях щурів лінії Вістар 3 місячного віку АСМК спроможні до диференціювання в нейрональному напрямку in vitro [22]. На сьому-чотирнадцяту добу нейрональної індукції NT3 клітини набувають здатності до відповідної реакції з антитілами до протеїнів нейронів, олігодендроцитів. Цей факт об'єктивно доводить можливість диференціювання та підтверджує гіпотезу можливої ефективності при застосуванні АСМК у замісній терапії ушкоджень головного мозку на прикладі біологічної моделі. Дискусійним залишається питання, щодо впливу клітини астроглії на перебіг ішемічного інсульту. З одного боку, прибічники методологічного обґрунтування все більше схиляються до позитивної аргументації згаданих явищ, пов`язаних із формуванням гліального рубця навколо зони ушкодження як зрозумілої перепони до її розповсюдження. З іншого боку, структура рубця є перешкодою на шляху аксонів. Таким чином, астроглія виконує подвійну функцію: стимуляції/

©І.І. Торяник, В.В. Колесник, 2015

гальмування регенеративно-репараційних процесів. Окрім цього, відомі факти продукування токсинів замість ростових факторів унаслідок активації астроглії. Окреслене зводить нанівець концепцію стимуляції відновних процесів у головному мозку та наводить на думку щодо обережного застосування функціональних можливостей диференціювання в астрогліальному напрямку.

Певними напрацюваннями можна вважати структурно-функціональні аргументи на користь залежності відповідної реакції АСМК від вихідного стану органу. Так, завдяки проведеному дослідженню встановлено, що за умов локального введення АСМК у структури інтактного головного мозку, диференціювання останніх не спостерігається. Не зважаючи на те, що деякими авторами наводяться дані на користь появи певних гетерогенних клітинних скупчень за умов експерименту з інтактним мозком, вважати їх вдалими результатами неможливо (забарвлення антитілами до NeuN у тканині не відбувається). Окремі спроби отримати позитивний результат нейродиференціювання за умов інтактного мозку проводяться деякими фахівцями, проте, ці досліди залишаються нетривалими і завершуються тотальною загибеллю трансплантованих клітин. Іншим позитивним моментом запланованого дослідження стає відпрацювання структурно-функціональних аспектів застосування автологічної культури клітин [25]. Особливістю зазначеного є те, що на сьогодні докорінно змінилася концепція відношення до головного мозку як імунопривилейованого органу, в якому процеси відторгнення трансплантату відсутні. У роботах наших закордонних колег наводяться факти, що яскраво свідчать на користь розвитку характерних запальних реакцій у речовині інтактного мозку у відповідь на трансплантацію. Подальший аналіз результатів демонструє наявність певних недоліків методологічного характеру (застосування нелінійних лабораторних щурів, відсутність автологічної культури для трансплантації, нехтування перевіркою на імунологічну несумісність).

Велике значення у мінімізації дослідницьких ризиків відіграє дотримання принципів "чистоти" експерименту та максимального наближення останнього до природного феномену. Спосіб емболізації колатеральних судин частками зависі сульфату барію (II) в умовах функціонуючого кровообігу призводить до гарантованого вимкнення магістрального і колатерального кровообігу у відповідній півкулі головного мозку і, як наслідок, до його типових ушкоджень, схожих з аналогічними у людини при розвитку емболічного ішемічного інсульту. Опрацьовані в експерименті механізми формування ішемічного інсульту сприяють отриманню оригінальної патофізіологічної моделі останнього та зводять до мінімуму перспективи розвитку експериментальних ускладнень [10].

У роботі представлена оцінка морфологічних змін [32], що відбуваються у головному мозку лінійних щурів за умов порівняльного контролю (відпрацьовуються способи та строки введення АСМК). У таких випадках встановлені факти стимуляції ангіогенезу на межі інтактної тканини із зоною ушкодження, яка неодмінно формується в разі поверхневих руйнувань ін'єкційним інструментом (голка, скальпель, тощо). Характерним є той факт, що аналогічних зрушень у структурі кори головного мозку тварин не спостерігається за умов уведення КС. Зазначене підтверджує попередні дослідження щодо сприяння клітинної трансплантації ангіогенезу. Скоріш над усе, АСМК викликають вказаний ефект завдяки паракринному впливу на ендотеліоцити та стимуляції ростового фактору (ріст ендотелію судин). Посилення ангіогенезу потенційно справляє позитивний вплив на обмежену постінсультну репарацію. На цьому тлі локальне введення АСМК має побічний ефект: у головному мозку тварин розвивається гліальна реакція та відбувається загибель нейронів. Можливо згадана реакція є виключною для хірургічного втручання, оскільки зазначені феномени не зустрічаються в групі інтактного контролю.

Вибір строків уведення АСМК експериментальним тваринам обумовлюється морфологічною сутністю стартових змін у головному мозку тварин із модельованим ішемічним інсультом. Проміжок часу, що відповідає першій добі постінсультного періоду, викликає зрозумілий дослідницький інтерес. Останнє пояснюється необхідністю простежити первинні структурні зміни, що відбуваються у відповідь на введення АСМК. Теоретичні джерела попередніх дослідників свідчать про те, що введення клітин саме в згаданий період сприяє терапевтичному ефекту через гальмування деструктивних змін у головному мозку експериментальних щурів (порівняльні досліди з субокципітальним та інтракраніальним способами підтверджують це припущення). Однак дискусійним залишалось питання щодо остаточного з`ясування морфологічного підґрунтя для оптимальних способів та строків (третя-сьома доба експерименту) нейротрансплантації. Саме в цей період у тканині головного мозку відбуваються процеси, що визначають характер та глибину структурних ушкоджень кори, субкортикальних утворень. Згадані терміни,

без сумніву, свідчать на користь безперешкодного проникнення АСМК через гематоенцефалічний бар`єр, незалежно від способу їхнього введення [11]. АСМК сприяють не лише збереженню нервової тканини, але й поступово стимулюють відновні процеси в ній. Отримані морфометричні показники демонструють спочатку активацію деструктивно-дегенеративних процесів, сталість регенерації, потому її активацію. Зміни об'єму гліальних кист (одного із провідних критеріїв) носять фазний характер. На сьому добу зазначені показники досягають рівня: 14,0±0,12 мм3, у чотирнадцяту добу він становить 18,93±1,12 мм3, на сімнадцяту добу: 23,8±1,08 мм^3, на двадцять першу добу- 22,9±1,05 мм^3, двадцять восьму- 21,2±1,05 мм^3.

Спектр способів уведення клітин узгоджується концепцією вибірковості між ефективністю, інвазивністю, травматичністю та доступністю. Найбільш оптимальний внутрішньовенний спосіб уведення клітин, з точки зору малої інвазивності та доступності, стає найбільш прийнятним. Проте, він не відповідає вимогам термінового прийому (враховуючи специфіку першої доби) [13]. Коли за рахунок суто функціональних особливостей транспорту АСМК у кровоносному руслі, пов'язаних із проникненням через гематоенцефалічний бар'єр, виникає затримка доступу трансплантованих клітин до уражених ділянок головного мозку. Інтракраніальний спосіб уведення клітин, на відміну від попереднього, забезпечує можливість максимального доступу до locus morbi, високу ефективність застосованої терапії, проте, справедливо оцінюється як найбільш травматичний і важкодоступний у використання. Субокципітальний спосіб уведення клітин характеризується виразною ефективністю, однак, доступ до ділянок уражень носить відтермінований характер. Останні факти найшли підтвердження в морфометричній оцінці хронології процесів формування сполучнотканинного рубця. Якщо на сьому добу спостереження у групі з ішемічним інсультом об'єм останнього становив 9,7±0,71 мм^3, то за умов внутрішньовенного введення АСМК у зазначений період згадані показники досягали 8,0±0,62 мм^3; інтракраніального-8,4±0,62 мм^3; субокципітального 8,1±0,62 мм^3. На чотирнадцяту добу ситуація змінювалася наступним чином: у разі ішемічного інсульту об'єм сполучнотканинного рубця становив 19,0±1,11 мм^3; за умов внутрішньовенного введення АСМК 14,0±0,51 мм^3, інтракраніального-15,1±0,51 мм^3; субокципітального 14,3±0,51 мм^3.

Іншим аспектом обговорення результатів виконаного дослідження стають міркування з приводу стратегії розвитку морфологічних змін у разі гострих порушень церебрального кровообігу, проблеми їхньої діагностики та прогнозу [31]. Аналізом результатів науково-теоретичної та методологічної літератури із заявленого питання остаточно з'ясовується зміна поглядів щодо стратегії і терапевтичної тактики хворих на ішемічний інсульт [3]. Зазначені факти зумовлюються широким застосуванням нових методів нейровізуалізації, клініко-морфологічного, біохімічного моніторингу церебрального метаболізму та відповідною появою нових даних відносно структурно-функціональних розладів у гострому періоді церебрального інсульту. На думку фахівців, найбільш суттєвий вплив на стратегію лікувально-діагностичних заходів у хворих з ішемічним інсультом справляє концепція "ішемічної напівтіні", яка виникає у результаті фундаментальних досліджень гіпоперфузії тканини мозку,-причини загибелі/ дегенерації нервових клітин. Відповідно із цим функція нейроцитів виявляється порушеною (у зв'язку із значним гальмуванням метаболічних процесів), а сама зона "ішемічної напівтіні" стає здатною до трансформації у інфаркт, у тому числі, з причин вторинних нейрональних розладів [14]. Існують теорії щодо ролевого значення факторів гіпоксії, інтоксикації, інфекції в розвитку вторинних ушкоджень нервової тканини. Деякими авторами висуваються вкрай обережні гіпотези стосовно участі агентів вірусної (вірус простого герпесу, цитомегаловірус, вірус Епштейна-Барра) етіології в генезі деструктивно-дегенеративних змін нейронів [9]. Однак до тепер у доступній літературі не наводяться порівняльні дані відносно морфологічних маркерів, диференційно-діагностично співставних для обох згаданих вище нозологій. Відсутність свідчень, стосовно можливої ролі вірусних інфекційних агентів у розвитку розладів кровообігу та сприяння вторинних структурних ушкоджень нейроцитів головного мозку.

Запально-дегенеративні процеси у головному мозку, що супроводжують розвиток ішемічного інсульту та гострої (герпесвірусної) нейроінфекції, характеризуються наявністю цілої низки співвідносних морфологічних маркерів, виразно ілюструючих кожну із вище згаданих хвороб. Під час оглядового морфологічного дослідження головного мозку пацієнтів, померлих у наслідок блискавичних форм герпесвірусної нейроінфекції (ранні стадії розвитку процесу), на тлі генералізованого герпесу чітко виявляється набряк цитоплазматичних компонентів нейроцитів, гліальних клітин, дегенеративні зміни в них (великі співвідносно до об'єму ядра базофільні та

еозинофільні включення) [2]. Одним із проявів згаданих процесів залишається гіперхроматоз ядер із виразною фрагментацією та маргіналізацією (повздовж мембрани) ядерної речовини. Аналогічні морфологічні ознаки реєструють за умов виникнення експериментального ішемічного інсульту [18]. Застосування різних методів забарвлення тканини у тактиці диференційно-діагностичного підходу дає змогу встановити переважну кількість (аналіз п'яти полей зору кожного із п'яти обов'язкових для детекції зрізів) нейронів, змінених за гіперхромним типом. Встановлені порушення поєднуються із фрагментацією хроматину, каріопікнозом, руйнуванням митохондрій, деструкцією гранулярного та агранулярного ретикулуму, наявністю чисельних лізосомальних включень, вакуолей [17]. Вакуолізація цитоплазми та загибель агранулярного ретикулуму за умов інсульту та тяжких форм нейроінфекцій залишаються явищами не скільки взаємопов'язаними, скільки послідовно індукованими (інтоксикації, гіпоксії, розлади енергетичного обміну). Не випадково, отже, агранулярний цитоплазматичний ретикулум вважають "внутрішньоклітинною губкою"- головним місцем захоплення води, що міститься в цитоплазмі. Для більшості клітин паренхіматозних органів картина вакуольної дистрофії розвивається саме завдяки цитоплазматичним вакуолям. У цілій низці випадків останні формуються в результаті коагуляційного некрозу, симулюючи феномен вакуольної дистрофії. Проте, декомпенсована стадія вакуольної дистрофії (як з'ясував детальний ультрамікроскопічний аналіз препаратів від груп тварин із модельованим ішемічним інсультом) із подальшою загибеллю клітин - є виключним наслідком хронічної пролонгованої дії токсичних агентів, гіпокаліємії, гіпоксії.

Іншими співставними маркерами структурно-функціональних змін вважають хроматоліз нейронів та супровідні по відношенню до нього патологічні процеси. До їх числа відносять: зникнення цитоплазматичних включень, лізосом, мембранних компонентів, заміщення цистерн ендоплазматичного ретикулуму групами дискретних бульок, відсутність рибосом, набухання мітохондрій (як це встановлено трансмісійним електронно-мікроскопічним дослідженням). Зміни в структурі мікрокапілярів та нейроцитів головного мозку, у тому числі, відмічені вище, спонукають розвиток виразного набряку астроцитарних відростків, сприяють концентрації гліальних клітин поруч із патологічно зміненими елементами. На ділянках розташування ушкоджених мікросудин відмічають появу клітин-тіней (каріоцитоліз, викликаний склерозом, зморщенням останніх). Тривале унаслідок атрофії "розрідження" тканини мозку стосується, у першу чергу, верхніх цитоархітектонічних шарів кори (молекулярний, зовнішній зернистий, пірамідних клітин) та свідчить на користь розвитку суттєвих дегенеративних зрушень [12]. Атрофічні зміни носять дифузний характер, проте, не відрізняються рівномірністю розподілу в тканині (частіше тяжіють близьким розташуванням до лобової, скроневої часток, базальних ядер, паравентрикулярних зон). Нерідко в разі стенозів екстракраніальних відділів магістральних артерій у зонах суміжного кровопостачання (ділянки змикання периферичних гілок) реєструються чисельні, малі інфаркти, що спричиняють гранулярну атрофію кори.

До важливих співставних ознак також відносяться явища субепендімарного гліозу різного ступеня виразності [27]. Особливо яскраво ці феномени проявляються за умов герпесвірусної нейроінфекції. Пролонгованність захворювання, його прогресуючий характер (на тлі подекуди неповної та поверхневої діагностики, недостатньої етіотропної терапії) сприяють генералізації вогнищ, переважна локалізація яких- субепендімарні зони, лобові, скроневі частки головного мозку. Гістологічно чітко визначені осередки гліозів представляються дифузними або периваскулярними скупченнями малодиференційованих гліальних клітин (згадаємо морфологічну картину, що виникає під впливом факторів ішемії на третю-чотирнадцяту доби спостережень у групах тварин із модельованим інсультом). За умов розвитку ішемічного інсульту зі стійкою неврологічною симптоматикою мікроскопічне дослідження виявляє виразну загибель нейронів із замісним астрогліозом (вогнища неповного некрозу в корі). Чим більшим за розмірами виявляється вогнище, тим активніше відбувається формування гліо-сполучно-тканинного рубця, багатокамерних лікворно-гліальних кіст. Цікавим, на наш погляд, фактом є попередня міграція лейкоцитів з появою астроцитів, наступною проліферацією, новоутворенням колагенових волокон, мікросудин. Розвиток проліферативних явищ більшою мірою супроводжується перебігом інфекційних гліозів. Перифокальна лімфо-плазмоцитарна інфільтрація стає невід'ємною рисою ареактивних некрозів та гліозів, що супроводжують ішемічні розлади у корі.

Розвиток ішемії як невід'ємного провідного фактора інсульту не обмежується виникненням локальної патології. Морфофункціональна картина останнього носить системний характер, що

позначається розвитком цілої низки взаємозв'язаних процесів у ланцюгу "нейроцит-капіляр-глія" [19]. Поява ішемії в клініко-морфологічній структурі інсульту не викликає жодного сумніву. Її наслідки (атрофія, некроз, некробіотичні зміни) із часом призводять до формування позначених вогнищ інфарктів. Із часом останні піддаються організації. Вона супроводжується формуванням колагенових волокон, у ділянках колишніх некрозів, повільною стимуляцією ангіогенезу. Обгрунтованим доказом останнього є аналіз кількості судин на одиницю площини в групах тварин із експериментальним інсультом та застосуванням на його тлі АСМК. Зміни в показниках останньої носили фазний характер: помітно зменшувалися з третьої до сьомої доби, потому зростали, не досягаючи початкових цифр- 16,5±1,11 мм^3-9,8±0,71 мм^3 (ішемічний інсульт); 18,3±1,11 мм^3; 19,6±1,11 мм^3-16,2±1,11 мм^3; 17,1±1,11 мм^3 (внутрішньовенне та інтракраніальне введення клітин). У разі трансплантації АСМК чисельність судин у критичні строки (третя-сьома доба) спостереження майже вдвоє перевищували аналогічні показники за умов розвитку експериментального ішемічного інсульту. На цьому тлі відбуваються зміни ультраструктури базових клітин стінок капілярів головного мозку (набухання, гіперплазія, каріорексіс, каріопікноз, гіперхроматоз ядер ендотеліоцитів). У нейроцитах кори спостерігають вакуолізацію цитоплазми з появою лізосомальних включень, гіперхроматоз, каріопікноз. Останні процеси, що розвиваються у взаємозв'язку, супроводжують структурні зміни астрогліального компоненту (набряк відростків, деструкція гранулярного та агранулярного ендоплазматичного ретикулуму). Згодом здійснюється накопичення клітин глії у вогнищах патологічних змін. Таким чином, значення ішемії оцінюється подвійно. З одного боку, вона призводить до виразної декомпенсації коркових зон локалізації сенсо-моторних аналізаторів у півкулях головного мозку щурів. У подальшому це визначає відповідні функціональні розлади в організмі піддослідних тварин [28]. З іншого боку,- морфологічні зміни сприяють розвитку компенсаторних процесів, тим самим, підтверджуючи сміливі здогадки щодо стимуляції адаптаційного потенціалу в умовах екстремальних навантажень ЦНС.

Суттєвим підтвердженням ефективності проведеної клітинної трансплантації слугують поведінкові тести з водним лабіринтом Морріса. Вони наявно демонструють "еволюцію" функціональних показників у лабораторних щурів за умов розвитку модельованого ішемічного інсульту на тлі застосування АСМК [29]. Структурні зміни та декомпенсація коркових зон локалізації сенсомоторних аналізаторів у півкулях головного мозку щурів за умов розвитку ішемічного інсульту призводять до функціональних розладів. У тварин виникають ситуативні порушення орієнтовної, харчової поведінки, загальмованість, іноді патологічні рефлекси [1]. Щури з ішемічним інсультом, як з'ясовано в нашій роботі, витрачають більше часу на пошук платформи, ніж ті особини, що належать до псевдооперованих груп та груп, де застосовують клітинну терапію. Такі тварини утруднено опановують дистанцію, знаходять найбільш оптимальну траєкторію пересування в басейні, спосіб подолання платформи. Вже на перших етапах дослідів вони намагаються відразу залишити платформу. На відміну від них псевдооперовані щури та ті, що зазнають впливу АСМК вже на третю-сьому добу дослідження демонструють здатність розв'язувати завдання з оптимального подолання дистанції, пошуку платформи, спокійного перебування на ній протягом 30 і більше секунд. Сформовані навички закріплюються (час виходить на плато) та успішно застосовуються тваринами упродовж всього експерименту. При цьому тварини витрачають стільки ж часу, що і псевдооперовані. Очевидним стає факт стимуляції клітинною терапією процесів відновлення фізіологічно важливих зон у півкулях головного мозку та сприяння досягненню тваринами вихідного чи наближеного до нього рівня [16]. Експериментальні щури з груп клітинної терапії освоюються в незвичних для них обставинах, звикають до водної стихії (започатковують ознайомчі маневри в басейні, проявляють допитливість у дослідженні обставин перебування). Яскравим підтвердженням оптимізації функціонального статусу стають аргументи на користь динаміки формування просторових навичок або їхньої збереженості у піддослідних особин порівняно з показниками в контрольних групах [30]. Тобто, трансплантація АСМК виразно стимулює відновлення когнітивних функцій (третя-сьома доба експерименту), призводить до збереженості здатності тварин до навчання та оптимального застосування накопиченого досвіду (чотирнадцята-двадцять восьма доби) відповідно до обставин існування на рівні псевдооперованих особин.

Самці із групи ішемічного інсульту так і не виходять на критерії тварин із групи інтактного контролю. Тести за водним лабіринтом Морріса свідчать на користь суттєвих порушень когнітивних функцій у тварин: вони не втрачають здібностей до навчання, але за весь строк експе-

рименту виявляються неспроможними відпрацювати оптимальну тактику поведінки під час тестування. Аналогічні нашим результати отримані іншими авторами, що застосовують клітинну терапію при експериментальному ішемічному інсульті [20]. Поліпшення реакцій у тварин відмічається як у разі введення клітин у головний мозок, так і в разі трансплантації безпосередньо в кровообіг. Як правило, крім поліпшення результатів тестування, виявляється зменшення об'єму ураженої тканини, зниження рівня апоптозу, неоангіогенез та покращання мікроциркуляції в сусідній із ушкодженою ділянкою. Дослідники вважають, що отриманий ефект здійснюється за рахунок запобігання загибелі нервової тканини та виразної стимуляції відновного потенціалу клітин [1, 4, 5, 21, 26].

Отже, аналіз узагальнених підсумків виконаної роботи доводить, що застосування автологічних мезенхімальних стовбурових клітин у разі експериментального ішемічного інсульту сприяє стимуляції відновних процесів у головному мозку щурів лінії Вістар.

Представлена робота являє собою фрагмент науково-дослідницької тематики: "Розробка технології отримання автоклітин різних типів біологічних тканин із стромальних клітин кісткового мозку і застосування їх для лікування захворювань різного ґенезу за допомогою аутотрансплантації", номер № 0106U003995.

Література. 1.Активация экспрессии мозгового нейротрофического фактора в зоне имплантации аллогенных и ксеногенных стволовых (прогениторных) клеток нервной ткани у крыс с ишемическим корковым инсультом / В.П. Чехонин, С.В. Лебедев, А.И. Волков, К.А. Павлов, А.А. Тер-Арутюнянц [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2010. - № 4. С. - 195-198. 2.Антонов П.В. Современное состояние проблемы хронических и медленных нейроинфекций / П.В. Антонов, В.А. Цинзерлинг // Арх. патол. - 2001. - Т. 63. - С. 47- 51. 3.Винничук С.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения / С.М. Винничук, Т.М. Черенько.- Киев, 2003.-120 с. 4.Влияние трансплантации мезенхимальных стволовых клеток на когнитивные функции крыс после ишемического инсульта / И.Б. Соколова, О.Р. Федотова, Н.Н. Зинькова, П.В. Кругляков, Д.Г. Полынцев // Клеточные технологии в биологии и медицине. - 2006. - № 4. - С. 202-205. 5.Возможности применения клеточной терапии при лечении ишемического инсульта в эксперименте / И.Б. Соколова, Н.Н. Зинькова, А.А. Билибина, П.В. Кругляков, Е.Г. Гилерович, Д.Г. Полынцев, В.А. Отеллин // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. - 2007. - № 4. - С. 54-62. 6.Диагностика, лечение и профилактика мозговых инсультов: методическое пособие для врачей-неврологов / А.А. Козелкин, В.И. Дарий, Л.А. Шевченко, А.В. Ревенько [и др.]. - Запорожье: Керамист, 2006. - 152 с. 7.Застосування стовбурових клітин у лікуванні запально-дегенеративних уражень ЦНС / В.І. Цимбалюк, М.І. Лисячий, О.В. Маркова, Л.Д. Пічкур // Трансплантологія. - 2005. - № 2. - С. 73-79. 8.Зозуля І.С. Нейропротекторна терапія мозкового інсульту / І.С. Зозуля // Медицина неотложных состояний. - 2007. - № 5. - С. 117-119. 9.Исаков В.А. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / В.А. Исаков, Е.И. Архипова, Д.В. Исаков. - СПб.: СпецЛит, 2006. - 303 с. 10.Колесник В.В. Експериментальний тромбоемболічний інсульт у щурів лінії Вістар як варіант патофізіологічної моделі гострих порушень мікроциркуляції за ішемічним типом / В.В. Колесник // Патологія. -2011.- № 1. - С. 56-59. 11.Концепция клеточной терапии аутоиммунных заболеваний: материалы международной конференции "Сохранение генетических ресурсов" (Санкт-Петербург, 19-22 октября 2004 года) / Ю.Л. Шевченко, А.А. Новик, Б.В. Афанасьев и др. // Цитология. - 2004. - № 10. - С. 949-950. 12.Линдвалл О. Восстановление и реабилитация после инсульта. Стволовые клетки / О. Линдвалл, З. Кокаиа // Stroke: Российское издание. - 2005. - № 8. - С. 76-80. 13.Павличенко Н.Н. Влияние трансплантации мезенхимных стволовых клеток на течение экспериментального инсульта у крыс: автореферат дис. канд. біолог. наук: спец. 03.00.25 "Гистология, цитология, клеточная биология" / Н.Н. Павличенко. - СПб., 2008. - 16 с. 14.Смоланка В.І. Нейрохірургічна допомога при інсульті / В.І. Смоланка // Практична ангіологія. - 2008. - № 3. - С. 24-27. 15.Стволовые клетки и их использование в клинической практике: обзор литературы / Д.А. Оховотов, Г.В. Павлова, Е.И. Зарайский, А.А. Камалов // Медицинские науки. - 2007. - № 6. - С. 24-41. 16.Терапия ишемического инсульта головного мозга у крыс с помощью мезенхимных стволовых клеток / Н.Н. Зинькова, Е.Г. Гилерович, И.Б. Соколова, С.К. Вийде, Е.В. Шведова [и др.] // Цитология. - 2007. - № 7. - С. 566-575. 17.Торяник И.И. Микро и субмикроскопическая диагностика некрозов при моделированных ишемических инсультах в эксперимнте/ И.И. Торяник, В.В. Колесник // Зб. матер. наук.-практ. конф. Патологоанатомів України "Актуальні проблеми сучасної патоморфології".- Харків- Одеса, 18-19 травня 2010 року.- С. 105-107. 18.Торяник І.І. Мікроскопічні ознаки як доказовий інструмент у фактах формування та розвитку модельованного ішемічного інсульту в експерименті / І.І. Торяник, В.В. Колесник // Вісн. проблем біол. та медицини. - 2010. - № 2. - С. 174-178. 19.Цымбалюк В.И. Ишемия как пусковой механизм микро и ультраструктурных изменений в цепи нейроцит-капилляр-глия / В.И. Цымбалюк, В.В. Колесник, И.И. Торяник // Укр. нейрохірургічний ж. - 2010. - № 3. - С.65. 20.Цимбалюк В.І., Носов А.Т., Бондар Л.В., Цимейко О.А., Васлович В.В. Лікувально-відновний вплив експериментальної нейротрансплантації на ультраструктурні ураження тканини ішемізованого мозку// Трансплантологія.- 2000.- Т.1, № 1.- С. 260- 262. 21.Administration of CD341 cells after stroke enhances neurogenesis via angiogenesis in a mouse model / A. Taguchi, T. Soma, H. Tanaka et al. // Clin. Invest. - 2004. - Vol. 114. - P.330-338. 22.\(96)Adult rat and human bone marrow stromal cells differentiate into neurons / D. Woodbury, E. Schwarz, D. Prockop, I. Black // J. Neuroscience Res. - 2002. - Vol. 61. - P. 364-371. 23.Bliss T.M. Transplantation Therapy for Stroke / T.M. Bliss, R.H. Andres, G.K. Steinberg // Neurobiol. Dis. - 2010. - Vol. 37. - P. 275-283. 24.Brodcrick J.P. Treatment of acute ischemic stroke: Part 1: recanalization strategies / J.P. Broderick, W. Hacke // Circulation.- 2002. - Vol. 106, Issue 12. - P.1563-1569. 25.De Keyser J. Autologous mesenchymal stem cell transplantation in stroke patients [comment] / J. De Keyser // Ann. Neurol. - 2005. - Vol. 58. - P. 653-654. 26.Deans R. Mesenchymal stem cells: biology and potential clinical uses / R. Deans, A. Moseley // Exp. Hematol. - 2000. - Vol. 28. - P. 875-884. 27.Gibson C.L. G-CSF reduces infarct volume and improves functional outcome after transient focal cerebral ischemia in mice / C.L. Gibson, P.M. Bath, S.P. Murphy // Cereb Blood Flow Metab. - 2005. - Vol. 25. - P. 431 -439. 28.Human neural stem cells improve sensorimotor deficits in the adult rat brain with experimental focal ischemia / K. Chu, M. Kim, K.I. Park // Brain Res. - 2004. - Vol. 1016. - P.145-153. 29.Improvement of neurological deficits by intracerebral transplantation of human adipose tissue-derived stromal cells after cerebral ischemia in rats / S.K. Kang, D.H. Lee, Y.C. Bae [et al.] // Exp. Neurol. - 2003. - Vol. 183. - P.355-366. 30.Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors / K. Takahashi, K. Tanabe, M. Ohnuki [et al.] // Cell. - 2007. - Vol. 131. - P. 861-872. 31.Mohr J.M. Stroke: pathophysiological diagnosis and management / J.M. Mohr, D.W. Choi, J.C. Grotta. - Philadelphia: Livingstone, 2004. - 1616 p. 32.Myelination in the human hippocampal formation from midgestation to adulthood / H. Abraham, A. Vincze, I. Jewgenow [et al.] // Int. J. Dev. Neurosci. - 2010. - Vol. 28, N 5. - P. 401-410. 33.Wojcik L., Sawicka A., Rivera S. Neurpgenesis in gerbil hippocampus

following brain ischemia: focus on the involvement of metalloproteinases.// Acta Neurobiol. Exp. (Wars).-2009.-Vol.69.-P.52-61.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ЭМБОЛИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА: ИТОГИ И ОБСУЖДЕНИЕ

И.И. Торяник, В.В. Колесник

Резюме. В статье приведен научно-теоретический обзор итогов многолетнего исследования проблемы моделирования, клинико-экспериментального наблюдения и лечения эмболического ишемического инсульта у 3 месячных самцов крыс линии Вистар. Авторами представлено структурно-функциональное обоснование полученных результатов. Собственные наработки тщательно анализируются и критически оцениваются (средствами свето-оптической, электронной микроскопии, морфометрии, функциональными поведенческими тестами: водный лабиринт Морриса), планомерно сравниваются с результатами предшественников. Предлагаются способы повышения эффективности лечения ишемического инсульта путем применения клеточной трансплантации (внутривенная, интракраниальная, субокципитальная) на разных сроках развития последнего (1-14 сутки). Предполагаются способы прогноза ближайших последствий развития болезни в условиях эксперимента. Широко применяются структурно-функциональные маркеры (трмбоэмболии, стазы, некрозы, ликворно-глиальные кисты, глиальные рубцы) для дифференциальной диагностики экспериментального эмболического ишемического инсульта.

Ключевые слова: патофизлогическая оценка, поведенческие тесты (водный лабиринт Морриса), патоморфологические признаки, экспериментальный эмболический ишемический инсульт, самцы крыс линии Вистар 3 месячного возраста.

PATHOPHYSIOLOGICAL ASSESSMENT OF EXPERIMENTAL ISCHAEMIC EMBOLIC STROKE: RESULTS AND DISCUSSION

I.I.Torianik, V.V.Kolesnik

Abstract. Successful treatment and prevention of ischaemic stroke is a rather difficult clinical-social problem, which is closely connected with use of novel medical nanotechnologies. Among the latter, very significant is cell therapy as a principally new direction in elimination of destructive-degenerative effects of ischaemic syndrome. Today, among a broad spectrum of suggested cell agents, preference is given to mesenchymal stem cells (MSCs), for which methods of isolation, incubation and increase of the preset number in vitro are well-tested. Procedural moments of the use of MSCs in experimental medicine, general mechanisms of their influence on the organism in vivo, some immediate and long-term effects are known. The phenotype of these cells has been described, orthodox directions of their differentiation were revealed, the homotypic cellular material on the basis of MSCs culture were received. The autological line has been studied and is effectively used in experiments. Nevertheless, despite all above facts there is a whole number of problems, which are associated with use of autologous MSCs (AMSCs) and require their urgent solution. It concerns abilities and directions of differentiation, use of therapeutic properties in replacement therapy of destructive-degenerative diseases of CNS, the part played by certain types of cells in the formation of the positive response to cell transplantation, etc.

As a result of the conducted studies it has been demonstrated that the AMSCs, experimentally used in 3-month-old male Wistar rats, are able to differentiate in the neuronal direction in vitro. On day 7-14 of the neuronal induction NT3 cells become capable of the proper response with antibodies to neuron proteins, oligodendrocytes. This fact objectively proves the possibility of differentiation and confirms the hypothesis of possible efficacy of using AMSCs in replacement therapy for cerebral lesions on the example of a biological model.

In the authors' opinion, very important for the minimization of research risks is to observe the principles of "purity" of the experiment and bring it maximally close to the natural phenomenon. The method of embolization of collateral vessels with particles of suspension of barium sulphate (II) in conditions of the functioning circulation causes a guaranteed disengagement of the major and collateral circulations in the relevant hemisphere of the brain and results in its typical damages, which resemble similar ones in people during the development of embolic ischaemic stroke. The mechanisms of ischaemic stroke formation, which were well-tested experimentally, facilitate receiving of an original pathophysiological, model of this stroke and minimize prospects of the development of experimental complications.

The work contains assessment of the morphological changes, which take place in the brain of the Wistar line rats in conditions of a comparative control (ways and terms of AMSCs administration were tested). Such cases revealed facts of angiogenesis stimulation on the border of the intact tissue with the damaged area, the latter forming by all means in case of superficial injuries with injection instruments (needles, scalpels, etc.). Significant is the fact that no similar changes in the cerebral structure of animals are observed in conditions of an injection of corticosteroids. The above observation confirms earlier studies on assistance of cell transplantation to angiogenesis. Perhaps ASMCs cause the above influence owing to their paracrine effect on endotheliocytes and stimulation of the growth factor (growth of vascular endothelium). Intensification of angiogenesis potentially produces a positive influence on limited post-stroke reparation. Against this background a local injection of AMSCs has a side effect: a glial response develops in the brain of animals and neurons die. This response may be exclusive for surgical intervention, since the above phenomena were not registered in the intact control group. Results of behavioural tests (Morris, 1981), which were thoroughly analysed by the authors of this article, serve as an objective confirmation of the efficacy of the transplantation performed.

Key words: pathophysiological assessment, behavioural tests (Morris water navigation test), pathomorphological signs, experimental ischaemic embolic stroke, 3-month-old male Wistar rats.

Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the NAMSU, Kharkiv, Ukraine

Romodanov Institute of Neurosurgery of the NAMSU, Kyiv, Ukraine

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.229-235.

Надійшла до редакції 05.02.2015
Рецензент – проф. В.М.Пашковський
© І.І. Торяник, В.В. Колесник, 2015

УДК 616.33-002.2:615.281:616.366-002.7

А.А. Авраменко*,

Р.Н. Короленко**

Николаевский Национальный Университет им. В.А. Сухомлинского*,
Центр прогрессивной медицины и реабилитации "Rea+Med", г. Николаев*,
Отделение функциональной диагностики 4-ой горбольницы, г. Николаев**

СЛУЧАЙ РАСПАДА И ВЫВЕДЕНИЯ ОБЛОМКОВ КОНКРЕМЕНТОВ ИЗ ЖЁЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ АНТИХЕЛИКОБАКТЕРНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКИМ НЕАТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Ключевые слова: *хронический неатрофический гастрит, последовательная антихеликобактерная терапия, желчнокаменная болезнь.*

Резюме. *Был проанализирован случай распада и выведения обломков конкрементов из жёлчного пузыря после проведения последовательной антихеликобактерной терапии по методике Авраменко А.А. у больной хроническим неатрофическим гастритом. Было выяснено, что конкременты полностью эвакуировались после второго этапа последовательной терапии.*

Желчнокаменная болезнь является одной из самых распространённых болезней гепатобилиарной системы. По поводу данного заболевания ежегодно в экономически развитых странах оперируется до 110 тыс. больных [11]. Считается, что удаление жёлчного пузыря с камнями предупреждает развитие такого грозного осложнения, как механическая желтуха. Однако удаление жёлчного пузыря влечёт за собой развитие постхолецистэктомического синдрома, одним из проявлений которого является прогрессирующий хронический панкреатит [16]. Развитие желчнокаменной болезни напрямую связано с нарушением функции жёлчного пузыря, особенно с дискинезией по гипотоническому гипокинетическому типу [7]. Существует определённая связь между длительностью язвенной болезни, которая развивается на фоне хронического неатрофического гастрита, и развитием дискинезии жёлчного пузыря [5]. Однако в доступной нам литературе мы не встречали описание случаев позитивного влияния лечения хронического неатрофического гастрита на развитие желчнокаменной болезни. В этом ракурсе будет интересен случай самостоятельного выхода конкрементов из жёлчного пузыря после проведения антихеликобактерной терапии по новой методике.

Больная Г., 46 лет, домохозяйка, обратилась 23.09.14 г. для обследования и лечения к врачу-гастроэнтерологу Центра прогрессивной медицины и реабилитации "Rea+Med" по поводу постоянного чувства тяжести после приёма пищи и выраженного симптома "раннего насыщения" (через 4 - 5 глотков пищи) в течение последних трех недель.

При сборе анамнеза было выяснено, что появлению данных клинических проявлений предшествовал двух месячных психоэмоциональный стресс (ссора с дочерью). За 2 недели до обследования пациентка самостоятельно в течение 6 дней принимала ингибитор протонной помпы ("Омез") по 1 т х 2 раза вдень.

Согласно приказу № 271 Минздрава Украины от 13.06.2005 года больной было проведено комплексное обследование (№ 143 от 23.09.14 г.), которое включало: пошаговую pH-метрию по методике Чернобрового В.Н.[1], эзофагогастродуоденоскопию по общепринятой методике [9], тестирование на хеликобактерную инфекцию (HP) (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) [13]. Из этих же зон были взяты биоптаты для проведения гистологических исследований слизистой желудка по общепринятой методике [12]. Кроме того, пациентке было проведено УЗИ органов брюшной полости по общепринятой методике [8]. Из биохимических исследований были проведены тесты на определения уровня антител G к HP-инфекции, уровня СД-16 (натуральных киллеров) для определения внутриклеточных "депо" HP в париетальных клетках [10] и стул-тест в модификации по Авраменко А.А. [14].

Больная получала последовательную антихеликобактерную терапию по Авраменко А.А. [15], после которой были проведены контрольная pH-метрия и УЗИ.

При проведении первичной pH-метрии у

© А.А. Авраменко, Р.Н. Короленко, 2015

больной уровень кислотности соответствовал гипоацидности выраженной абсолютной. При проведении эзофагогастродуоденоскопии был выставлен диагноз: "Хронический гастродуоденит. Косвенные признаки панкреатита". При тестировании на НР хеликобактерная инфекция в антральном отделе выявлена не была; в теле желудка по большой кривизне - в активной форме при степени обсеменения - (+++) со сформировавшимся внутриклеточным "депо" данной инфекции, в теле желудка по малой кривизне - в неактивной (коккообразной) форме при степени обсеменения - (+++), что подтверждало наличие у больного хронического гастрита типа В. При проведении гистологических исследований были получены следующие данные:

Биопсия № 942 от 23.09.14 г.

1)антральный отдел желудка № 854-55: хронический активный гастрит (+ + +) с атрофией желез (+ +) и фиброзом стромы;

2)тело желудка, средняя треть, большая кривизна № 856-58: хронический активный гастрит (+ +);

3)тело желудка, средняя треть, малая кривизна № 859-61: хронический активный гастрит (+ + +) с очаговой дисплазией эпителия желез (+).

При проведении биохимических исследований были получены следующие данные:

а) Антитела к H. pylori от 17.09.14 г.: 138,1 МЕ/МЛ (< 15 - отрицательный, 15-30 - сомнительный, > 30 - положительный);

б) Иммунограмма (СД - 16 (натуральные киллеры) от 17.09.14г: 33 % (норма - 12-23 %); клеток/мкл - 705 (норма - 70-552);

в) Стул- тест на НР(антигены к НР) № 6993 н от 17.09.14 г.: отрицательный (до начала лечения).

При проведении УЗИ органов брюшной полости 18.09.14 г. был выставлен диагноз: ЖКБ (+) (3 конкремента, 4,6 мм). Реактивный панкреатит.

После курса лечения при проведении контрольной рН-метрии от 12.11.14 г. уровень кислотности соответствовал гиперацидности выраженной минимальной.

При проведении контрольной УЗИ органов брюшной полости с пищевой нагрузкой 07.11.14 г. был выставлен диагноз: Функционирующий жёлчный пузырь (конкременты выявлены не были).

Данный случай можно трактовать только с точки зрения влияния хронического неатрофического гастрита на функцию органов гепатобилиарной системы. Известно, что при стадийном развитии хронического неатрофического гастрита происходит переселение НР-инфекции из антрального отдела желудка в тело желудка, что сопровождается снижением уровня кислотности [6]. Длительно протекающий хронический неатрофический гастрит, на фоне которого часто формируется язвенная болезнь, приводит к развитию дискинезии желчевыводящих путей по гипотоническому типу [5]. Это приводит к застойным явлениям в жёлчном пузыре, что в 40% случав формирует билиарный сладж и провоцирует образование конкрементов [7]. Формирование внутриклеточных "депо" Нр-инфекции в слизистой тела желудка по малой кривизне является типичным после применения ИПП [17], что подтверждается не только сравнительной характеристикой уреазного теста и мазков-отпечатков, но и ростом уровня натуральных киллеров, которые реагируют на проникновение бактерий и вирусов в клетки 10]. Отрицательный стул-тест обусловлен наличием неактивных форм НР-инфекции и нахождением НР во внутриклеточных "депо" [2,3]. Проведение антихеликобактерной последовательной терапии привело к успешной эрадикации, о чём свидетельствует повышение уровня кислотности (феномен "отдачи"), что позволило пепсиногенам переходить в пепсины [6], улучшить пищеварение в желудке и снять нагрузку с поджелудочной железы, как с органа- компенсанта, работающего по принципу "Ленивый муж - работящая жена" [4]. Исключив влияние НР-инфекции на процесс пищеварения, тем самым, с нашей точки зрения, была улучшена функция и жёлчного пузыря: улучшение сократительной функции жёлчного пузыря привело к распаду конкрементов, которые были, по всей видимости, рыхлыми, и выведению их в двенадцатиперстную кишку естественным путём.

Литература. 1.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 гастроентерол. - 2014. - № 2 (76). - С. 19 -26. 2. Авраменко А.А. Достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим хеликобактериозом при наличии активных и неактивных форм хеликобактерной инфекции на слизистой оболочке желудка / А.А. Авраменко/ / Сучасна гастроентерол. - 2014. - № 3 (77) . - С. 22 - 26. 3. Авраменко А.А. Влияние внутриклеточных "депо" хеликобактерной инфекции на достоверность стул-теста при тестировании больных хроническим неатрофическим гастритом / А.А. Авраменко // Актуальные проблемы транспортной медицины. - 2014. - № 4, т. 2(38-II). - С.139 - 144. 4. Авраменко А.А. Влияние длительно протекающего психоэмоционального стресса на функциональное состояние париетальных клеток слизистой желудка (синдром "усталости париетальных клеток") / А.А. Авраменко // Сучасна гастроентерол. - 2014. - № 5 (79) . - С.20 - 26. 5. Авраменко А. А. Хеликобактериоз /А. А. Авраменко, А. И. Гоженко - Николаев, "Х- press полиграфия", 2007. - 336 с. 6. Авраменко А. А. Язвенная болезнь (очерки клинической патофизиологии) /Авраменко А. А., Гоженко А. И., Гойдык

В. С. - Одесса, ООО "РА "АРТ-В", 2008. - 304 с. 7. Боброннікова Л.Р. Вплив інфекційного фактора та імунометаболічних порушень на морфофункціональний стан жовчного міхура у хворих з поєднанням хронічного холециститу та гіпертонічної хвороби / Л.Р. Боброннікова, Л.В. Журавльова // Сучасна гастроентерол. - 2011. - № 2 (58). - С.14 - 19.8. Дергачёв А.И. Абдоминальная эхография: справочник / А.И. Дергачёв, П.М. Котляров. - М.: ЭликсКом, 2005. - 352 с., ил. 9. 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. 10. Заявка на корисну модель № u 2014 09563 від 01.09.2014р. Спосіб тестування внутрішньоклітинних "депо" гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз за Авраменком А.О. 11. Качество жизни больных после холецистэктомии / Н.С. Осмонбекова, В.К. Попович, М.А. Чиников [и др.] // Хирургия. - 2013. - № 9. - С.24 - 28. 12. Медведев И.И. "Основы патанатомической техники"/ И.И. Медведев.- М.: "Медицина",1969 г. - 287 стр. 13. Патент на корисну модель 17723 Украина, UA МПК A61B1/00 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. 14. Патент на корисну модель № 93 273 Україна, UA, МПК G01N 33/48 (2006.01) Спосіб тестування гелікобактерної інфекції у хворих на хронічний гелікобактеріоз / А.О. Авраменко. - u 2014 03956; Заявл. 14.04.2014; Опубл.25.09.2014.; Бюл. № 18. - 3 с. 15. Патент на корисну модель № 95 231 Україна, UA, МПК (2014.01) A61K 31/00, A61K 35/00 Спосіб лікування проявів хронічного гелікобактеріозу - хронічного гастриту типу В і виразкової хвороби за Авраменком А.О. /А.О. Авраменко - u 2014 07938; Заявл. 14.07.2014; Опубл.10.12.2014; Бюл. № 23 - 5 с. 16. Чубенко С.С. Возможности прогнозирования постхолецистэктомического синдрома, его профилактика и лечение / С.С. Чубенко// Сучасна гастроентерол. - 2011. - № 5 (61). - С. 89 - 97. 17. Шухтина И.Н. К вопросу об искусственных причинах формирования внутриклеточного "депо" хеликобактерной инфекции у больных хроническим гастритом типа В / Шухтина И.Н., Авраменко А.А. // Укр. мед. альманах. - 2009. - Т. 12, № 6. - С. 225 - 226.

ВИПАДОК РОЗПАДУ І ВИВЕДЕННЯ УЛАМКІВ КОНКРЕМЕНТІВ ІЗ ЖОВЧНОГО МІХУРА ПІСЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ПОСЛІДОВНОЇ АНТИГЕЛІКОБАКТЕРНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРОЇ НА ХРОНІЧНИЙ НЕАТРОФІЧНИЙ ГАСТРИТ

А.О. Авраменко, Р.Н. Короленко

Резюме. Був проаналізований випадок розпаду і виведення уламків конкрементів із жовчного міхура після проведення послідовної антигелікобактерної терапії за методикою Авраменка А.О. у хворої на хронічний неатрофічний гастрит. Було з'ясовано, що конкременти повністю евакуювалися після другого етапу послідовної терапії.

Ключові слова: хронічний неатрофічний гастрит, послідовна антигелікобактерна терапія, жовчнокам'яна хвороба.

THE CASE OF BREAKDOWN AND EXCRETION OF CONCREMENTS' FRAGMENTS FROM GALLBLADDER SINCE SEQUETIAL THERAPY OF H. PYLORI IN PATIENTS WITH CHRONIC NON-ATROPHIC GASTRITIS

A.A. Avramenko, R.N. Korolenko

Abstract. Was analyzed the case of breakdowm and removing the concrcrements' fragments from the gallbladder after sequential therapy of H. pylori according to Avramenko A.A. methods in patients with chronic non-atrophic gastritis. It has been found that the stones completely evacuated after the second phase of sequential therapy.

Key words: chronic non-atrophic gastritis, Helicobacter therapy sequential, gallstone disease.

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.- 2015.- Vol.14, №1 (51).-P.-236-238.

Надійшла до редакції 03.02.2015

Рецензент - проф. О.І. Федів

© А.А. Авраменко,Р.Н. Короленко, 2015

За редакцією С.Є. Дейнеки, К.І. Яковець

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXXXVI.

Вісім відтінків шизофренії. Американським фахівцям із психіатричної генетики вдалося зробити прорив у розумінні біологічної природи шизофренії й підтвердити припущення про те, що в основі розвитку захворювання лежать не мутації в окремих генах, а складні перехресні взаємодії безлічі генів. Вивчено геноми 4200 пацієнтів із шизофренією й 3800 здорових учасників контрольної групи для того, щоб виявити зв'язок між індивідуальними варіаціями в структурі ДНК, їх взаємодією один з одним і проявами хвороби в кожному конкретному випадку. У цілому було проаналізовано близько 700 тисяч ділянок генома, що містять випадки однонуклеотидного поліморфізму (SNP) - відмінності в послідовності ДНК розміром в один нуклеотид. Усі SNP були згруповані за ознакою взаємозв'язку один з одним і кореляції з ризиком шизофренії. Пацієнти також були розподілені на групи згідно з типами й виразності присутніх у них симптомів - наприклад, за різними характеристиками галюцинацій і марення, порушенням мови й поведінки. У підсумку було виявлено 42 кластери взаємозалежних SNP, асоційованих із надзвичайно високою ймовірністю розвитку захворювання. При цьому було встановлено, що різні групи симптомів мають різний генетичний бекграунд, що дозволило розподілити шизофренію на вісім захворювань, що якісно відрізняються за клінічними проявами і їх вагою. Вважають, що в основі інших настільки ж розповсюджених і настільки ж складних за своєю генетичною природою захворювань лежать ті ж виявлені принципи, що й в основі шизофренії (http://sohmet.ru/news/item/f00/s08/n0000847/index.shtml).

Розвиток раку пов'язаний з використанням тваринного білка. Протягом десяти років фахівці вивчали вплив різних продуктів харчування на розвиток раку й виявили, що людина здатна досягти гарного ефекту в лікуванні онкопатології, якщо припинить споживання тваринного білка. Уживання білка тваринного походження здатне зумовлювати збільшення швидкості розвитку злоякісних новоутворів. У дослідженні взяли участь добровольці, які дотримувалися дієти, разом з тим продовжуючи хіміотерапію. У результаті здоров'я випробуваних стало значно кращим. Причому, як тільки учасники знову починали вживати білок, захворювання знову починало розвиватися. Результати проведеного дослідження довели, що дієта без вмісту тваринного білка сприяє не тільки зупинці розвитку раку, але також і його повному усуненню. Проведені до цього дослідження продемонстрували, що онкопатологія в людей у 70-90% випадків має відношення до навколишнього середовища й у 35-36% дієтою зумовлюється запобігання раку. У свою чергу, учені з Університету Південної Каліфорнії з'ясували, що люди старше 50 років, які активно споживають білок, майже в два рази частіше вмирають передчасно. Також ризик смерті внаслідок раку був підвищений більш, ніж у 4 рази (http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61877).

Відкрита нова причина розвитку глаукоми. Дослідники з Північно-Західного Університету (Чикаго, США), уперше створивши мишачу модель глаукоми, виявили раніше невідомий хімічний сигнальний шлях, який лежить в основі патогенезу захворювання, що відкриває нові можливості з його терапії. Учені виявили, що нормальне функціонування цієї системи забезпечується хімічною взаємодією двох субстанцій - TIE2 і фактору росту ангіопоетину (ANGPT), що працюють за принципом, відповідно, "замка" і "ключа". Генетичне порушення сигнального шляху TIE2/ANGPT призводить до розвитку в мишей симптомів глаукоми, аналогічних таким у людини. У тварин із відсутнім "замком" або "ключем" спостерігалося недорозвинення каналу Шлемма й інших лімфатичних капілярів, що забезпечують відтік рідини з ока. Це відкриття, яке вперше кидає світло на молекулярний базис патологічного процесу, що лежить в основі розвитку глаукоми, відкриває нові можливості для терапії захворювання. У цей час учені, використовуючи нанотехнології, розробляють очні краплі, які будуть активувати ріст заблокованого каналу Шлемма й інших елементів дренажної системи й за рахунок цього знижувати внутрішньоочний тиск (http://sohmet.ru/news/item/f00/s08/n0000853/index.shtml).

Нестача сну руйнує клітини організму. Учені з Медичного коледжу Висконсину з'ясували, що недосипання призводить до ушкодження клітин. Особливо страждають печінка, легені й тонкий кишечник. На щастя, якщо сон нормалізується, клітини відновлюються. Раніше дослідники з'ясували, що порушення сну призводять до роз-

витку серцево-судинних захворювань і раку. Виявляється, причиною такого зв'язку є ушкодження клітин. Завдяки здатності ДНК до репарації (відновлення) ушкодження, що виникають, оборотні. Ще одне недавнє дослідження показало: тих, хто пізно лягає спати, частіше переслідують негативні думки. Люди, які менше сплять і пізніше лягають, більш схильні турбуватися, міркувати й зациклюватися на чомусь. Таким чином, дотримання режиму сну - запорука міцного фізичного й психічного здоров'я (http://www.medlinks.ru/article.php?sid=61803).

У мозку знайшли здатність справлятися із хворобою Альцгеймера. Результати дослідження, проведеного фахівцями з неврології з Каліфорнійського університету, дозволяють припустити, що в головного мозку є приховані ресурси для протистояння розвитку хвороби Альцгеймера на її початковому етапі. Виявлення такого компенсаторного механізму свідчить на користь "амілоїдної" гіпотези захворювання й пояснює феномен існування людей, які не страждають на когнітивну дисфункцію, незважаючи на скупчення в тканинах мозку амілоїдних бляшок (http://sohmet.ru/news/item/f00/s08/n0000842/index.shtml).

Як облисіння пов'язане з розвитком раку простати. Дослідники з Національного інституту раку в місті Бетесду проаналізували дані більше 39 тисяч чоловіків у віці від 55 до 74 років. За весь період дослідження в 1138 чоловіків був діагностований рак передміхурової залози, що в 51% випадків мав агресивну форму. Середній вік пацієнтів, в якому їм був поставлений діагноз, становив 72 роки. Як показали результати дослідження, у 45-літніх чоловіків із певним типом облисіння, при якому волосся активно випадає в передній частині і поміркувано - у тім'яній області, ризик розвитку в майбутньому агресивної форми раку передміхурової залози виявився на 40% вищим порівняно з чоловіками, які не страждають на алопецію (http://sohmet.ru/news/item/f00/s08/n0000845/index.shtml).

Рак молочної залози запропонували діагностувати за допомогою "електронної шкіри". Дослідники з Університету Небраски-Лінкольна створили плівковий тактильний пристрій, що складається з наночасток і полімерів та здатний передавати зображення через дотик. Як показали дослідження, розроблена ними "електронна шкіра" успішно визначала пухлини розміром менше 5 мм, які важко діагностуються навіть досвідченими фахівцями. Отримані результати виглядають багатообіцяючими, тому що наразі така технологія зможе замінити пальпаторний метод обстеження молочної залози. За словами авторів, у майбутньому їх пристрій може бути використаний для скринінгу ранніх стадій розвитку меланоми й інших видів раку (http://sohmet.ru/news/item/f00/s08/n0000848/index.shtml).

Для захисту від сепсису створили "штучну селезінку". Фахівці з біоінженерії з Гарвардського університету розробили, так звану, "штучну селезінку" - високотехнологічний екстракорпоральний пристрій, призначений для швидкого й ефективного очищення крові від будь-яких патогенних мікроорганізмів і запобігання розвитку сепсису. У створеному ними екстракорпоральному пристрої використовуються магнітні кульки нано-розміру, покриті модифікованою версією маноза-з'єднувального лектину (MBL) - білка, що відіграє найважливішу роль у системі вродженого імунітету людини. MBL розпізнає й зв'язує молекули моносахариду манози на поверхні більш ніж 90 видів патогенних мікроорганізмів (бактерій, вірусів, грибів) і продуктів їх життєдіяльності. Саме виділювані ними в кров ендотоксини запускають реакцію надлишкової імунної відповіді, що призводить до септичного шоку. За аналогією із процедурою діалізу, кров пацієнта надходить в "штучну селезінку" - пристрій розміром не більше колоди карт, де проходить через шар покритих MBL магнітних кульок, що "збирають" практично всі присутні в ній патогени й ендотоксини. Потім за допомогою магніту кров звільняється від кульок і у вже очищеному стані вертається в організм пацієнта. Ефективність "штучної селезінки" була також перевірена на людській крові - через пристрій "прогнали" близько п'яти літрів, що становить приблизний обсяг крові, що циркулює в організмі дорослої людини. Кров була заражена сумішшю бактерій, грибів і ендотоксинів та прокачувалася через обладнання зі швидкістю близько літра в годину. Протягом п'яти годин "штучна селезінка" практично повністю очистила кров від патогенів. Такий рівень ефективності роботи пристрою цілком достатній для контролю над інфекцією - те, що не забере "штучна селезінка", "доб'ють" антибіотики й сама імунна система. Принцип дії пристрою дозволяє використовувати його в терапії таких серйозних вірусних захворювань, як, наприклад, ВІЛ і лихоманка Ебола, при яких виживання залежить від якісного зниження рівня вірусного навантаження в крові (http://sohmet.ru/news/item/f00/s08/n0000849/index.shtml).

Створено портативний і дешевий тестер для медичних аналізів. Молоді вчені з Гарвардського університету розробили недорогий портативний пристрій, здатний моментально робити ряд складних медичних тестів. Застосовуючи методи

хроноапмерометрії, циклічної вольтамперометрії й диференціальної пульсової вольтаметрії, портативний тестер може точно визначати рівень глюкози в крові, вміст важких металів, рівень натрію в організмі, а також наявність малярійного антигену (http://sohmet.ru/news/item/f00/s08/n0000857/index.shtml).

Папіломавірус відповідальний за третину випадків раку горла. Більше третини випадків раку ротової порожнини й гортані пов'язані з зараженням вірусом папіломи людини (ВПЛ). До такого висновку прийшла міжнародна група вчених, що вивчала взаємозв'язок між ВПЛ та онкологічними захворюваннями області ротоглотки. У дослідженні були задіяні 638 пацієнтів з діагностованим орофарінгеальним раком. У контрольну групу входило більше півтора тисячі людей, які не страждають на онкологічні захворювання. Усі учасники були відібрані для дослідження завдяки тому, що авторам були доступні дані про наявність у плазмі їх крові антитіл до найпоширеніших онкогенних штамів папіломавірусу, у першу чергу HPV16, зібрані за шість-десять років до постановки діагнозу. З'ясувалося, що антитіла до ключового білка ВПЛ-Е6, відповідального за вимикання захисної системи клітини-хазяїна, порушення процесу регуляції розподілу клітин і запуск механізму канцерогенезу, були присутні в плазмі крові 35 відсотків учасників зі злоякісними новоутворами в області ротоглотки ще за десять років до постановки діагнозу. Для порівняння, у контрольній групі цей показник рівнявся 0,6 відсотка. Тим часом, результати ще одного дослідження говорять про те, що Cervarix, бівалентна вакцина від онкогенних штамів HPV16 і HPV18, ефективно захищає від інфікування ВПЛ ротоглоточної області. Автори дослідження порівняли дані майже шісти тисяч вакцинованих і 1626 непривитих жінок і дівчат у віці від 18 до 25 років. Виявилося, що ефективність вакцини протягом чотирьох років після імунізації досягає 93 відсотків (http://sohmet.ru/news/item/f00/s06/n0000699/index.shtml).

Канадські вчені зробили прорив у діагностиці інфекцій. Учені з університету Торонто створили електронний чип, що дозволяє дуже швидко проводити аналіз крові й інших біологічних зразків на предмет вмісту інфекційних бактерій. Крім того, чип аналізує безліч бактерій і маркерів резистентності до ліків паралельно, що дозволяє швидко підібрати потрібний препарат. Учені впевнені, що їх відкриття буде мати серйозні практичні наслідки й допоможе щорічно рятувати життя десятків тисяч пацієнтів, які страждають від інфекційних захворювань (http://sohmet.ru/news/item/f00/s06/n0000637/index.shtml).

Учені створили просунуті копії імунних часток. Співробітникам Йєльського університету вдалося одержати штучні молекули, що заміняють, по суті, елементи імунної системи. Вони здатні виконувати як функції специфічного зв'язування, так і ефекторні функції антитіл. Синтетичні наслідувачі (міметики) антитіл важать близько 7000 Да (третина маси антитіла). Відносно невеликі розміри й особливості структури дозволяють знизити ризик розвитку імунних реакцій на препарати з такими міміками в основі. Плюс, нові молекули термостабільні. І, можливо, вони підходять для перорального введення. Робота вчених стосувалася міметиків антитіл до ракових клітин передміхурової залози (SyAM-Ps). Дані молекули розпізнають пухлинні клітини й зв'язуються зі специфічним білком на їх поверхні. Далі вони зв'язуються з рецепторами імунних клітин і викликають спрямовану імунну відповідь, яка проявляється в руйнування ракових клітин (http://www.medlinks.ru/article.php?sid=62033).

———————

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 дискові CD-R(W) у вигляді текстового файла, набраного у форматі редактора Word 2003 або більш пізньої версії. Ім'я файла (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 Іг 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 кири-лиці поки не існує аналогів (G-білки, фактори транскрипції генів тощо). Латинські назви генів наводяться курсивом, а білків - прямим шриф-том. Особливу увагу необхідно звертати на ско-рочення - загальноприйняті абревіатури (ЕКГ, ЕЕГ, ЕМГ, УЗД, ТТГ, ЛГ, ФСГ тощо) розшифру-вання не вимагають. Способи уведення 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 пе-ревіряти 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 співробіт--никами різних установ, необхідно вказати роз-горнуту назву установи, поставивши відповідну надрядкову 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 мето-дики) при розподілі пацієнтів по групах, а також на наявність або відсутність маскування ("ослі-пленння") при використанні плацебо або лікарських препаратів у клінічних дослідах;

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 уведення.

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 Пер-шим 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 компо-нентом 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 Х^П^; 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 фай-лі на дискові. Таблиці повинні мати вертикальну орієнтацію і створюватися за допомогою "мастера таблиц" (опція "Таблица - вставить таблицу" редактора Word). Таблиця повинна мати заголовок і номер (якщо їх 2 й більше). Формули повинні бути у вигляді тексту, а не зображення. Мікрофотографії надписуються тільки на другому екземплярі, на звороті фотографії, м'яким олівцем. Проставляється номер рисунка, прізвище автора, назва статті, верх і низ мікрофото. Таблиці та рисунки виносити в кінець статті, після резюме на англійській мові.

7. Текст статті і всі матеріали, які до неї належать, повинні бути ретельно відредаговані і вивірені авторами. Усі цитати, таблиці, ілюстрації, формули, відомості про дози повинні бути завізовані авторами на полях.

8. Підписи до рисунків друкуються під ними. Спочатку дається загальний підпис до рисунка, а потім - розшифровка цифрових та літерних позначень. У підписах до мікрофотографій обов'яз-ково вказувати збільшення, метод фарбування (або імпрегнації). Кількість рисунків не повинна перевищувати 3, дані рисунки не повинні повторювати матеріали таблиць.

9. Покажчик 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 абревіатури в на-зві 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 підтритмувати зв'язок з редакцією. Ця інформація вноситься також у файл.

13. Направлення від установи і заключения експертної комісії обов'язкові.

Зміст

Contents

Колонка редактора	*3*	***Editorial***
Стаття на замовлення		***Article on order***
О.В.Любінець, Л.І. Закрутько, А.Є. Горбань , Е.В. Потапов , О.В.Мислицький Моніторинг інформаційного забезпечення в Україні за напрямами "Соціальна медицина" та "Організація і управління охороною здоров'я" у 2014 році	*6*	***O.V.Lyubinets, L.I. Zakrutko, A.E. Gorban, E.V. Potapov, O.V. Myslytskyy Monitoring information provision in Ukraine in "Social medicine" and "Organization and management of health" in 2014***
Оригінальні дослідження		***Original researches***
О.В. Авдєєв Імунологічні зміни у тварин з експериментальним пародонтитом за зміненої реактивності	*14*	***A.V. Avdeev Immunological changes in animals with experimental periodontitis by altered reactivity***
А.А. Авраменко Влияние дуоденогастрального рефлюкса на частоту выявления активных форм хеликобактерной инфекции на слизистой разных зон желудка у больных хрони-ческим неатрофическим гастритом	*18*	***A.A. Avramenko The frequency of detectioning of reactive helicobacter pylori infection on the mucosa of various stomach zones in patients siffering chronic non-atrophic gastritis with duodenogastric reflux***
Н.Й. Андрійчук, Л.І. Власик Морфометричний аналіз патоморфологічних змін внутрішніх органів щурів на етапі первинної токсикологічної оцінки срібних наносфер	*22*	***N. J. Andriychuk, L. I. Vlasyk Morphometric analysis of pathomorphological changes in internal organs of rats at the stage of primary toxicological assessment of silver nanospheres***
О.В.Бліндер, Т.О.Безрук, В.В.Безрук, О.О.Бліндер, С.Є.Дейнека Сучасна антибіотикорезистентність родини enterobacteriaceae spp. - основної групи збудників інфекцій сечової системи	*27*	***O.V.Blinder, T.O.Bezruk, V.V.Bezruk, O.O.Blinder, S.E.Deyneka Current antibiotic resistance of the enterobacteriaceae spp. - major group of pathogens of the urinary system infections***
О.В. Власенко Системна організація мозкових структур при реалізації оперантного їжодобувного рефлексу в щурів	*35*	***O. V. Vlasenko Systemic organization of brain structures in realization of operant food-procuring reflex in rats***

В.В. Гордієнко ***Особливості накопичення кадмію в організмі щурів різного віку за тривалої експозиції солі металу в дозах малої інтенсивності***	*40*	***V.V. Gordienko*** ***Features accumulation of cadmium in rats of different ages for long exposure metal salt in doses of low intensity***
І.Я. Гушул, І.О. Іващук, І.С. Давиденко, І.О. Малишевський ***Моделювання раку товстої кишки***	*44*	***I.Y. Gushul, O.I. Ivashchuk, I.S. Davydenko, I.O. Malyshevs'kyi*** ***Cancer modeling of the large intestine***
M.O. Dashko ***The dynamics of phagocytosis indices in patients with pyodermias during comprehensive treatment***	*47*	***M.O. Dashko*** ***The dynamics of phagocytosis indices in patients with pyodermias during comprehensive treatment***
Д.Б. Домбровський, В.В. Савін, В.В. Максим'юк ***Морфологічна та імуногістохімічна характеристика трансплантації стовбурових клітин пуповинної крові за умов ішемії кінцівок в експерименті***	*51*	***D.B.Dombrovsky, V.V.Savin, V.V. Maksimyk*** ***The morphological and immunohisto-chemical characteristic of transplantation of stem cells of cord blood at an ischemia of extremities in experiment***
А.А. Ілюшина, Г.Д. Данелюк ***Мікробіоценоз кишечнику у хворих на гіпотиреоз, жителів Чернівецької області***	*55*	***A.A. Ilyushina, H.D. Danelyuk*** ***The state of the microflora of the large intestine cavity in inhabitants of the Chernivtsy region, who are ill with hypothyroidism***
Y.P. Karvatska ***The dynamics of phagocytocis indices in patients with acne vulgaris while using different therapies***	*60*	***Y.P. Karvatska*** ***The dynamics of phagocytocis indices in patients with acne vulgaris while using different therapies***
З.М. Кіт ***Вплив гіперлептинемії на перебіг гіпертонічної хвороби із врахуванням гендерного аспекту***	*64*	***Z.M. Kit*** ***The influence of hyrerleptinemia on arterial hypertension depending on gender aspects***
В.М. Коновчук, А.В. Андрущак ***Можливості інтракорпоральної корекції ендотоксикозу при тяжкому сепсисі***	*67*	***V.M.Konovchuk, A.V.Andrushchak*** ***Possibilities of intracorporal correction of endotoxemia in case of severe sepsis***
О.М. Комлевой, В.Г. Чернявський, Ю.І. Бажора ***Зміна біофізичних властивостей вологи видихнутого повітря у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів***	*72*	***A.N. Komlevoy, V.G. Chernyavskiy, Yu.I. Bazhora*** ***Changes in biophysical properties of expired air moisture in patients with chronic obstructive pulmonary disease***

С.Є. Косілова ***Деякі аспекти антенатальної охорони плода у вагітних із плацентарною дисфункцією***	78 ***S.Y. Kosilova*** ***Certain aspects of antenatal protection of the fetus in the pregnant with placental dysfunction***
С.Є. Косілова ***Клінічний досвід лікування аденоміозу в жінок репродуктивного віку***	81 ***S.Y. Kosilova*** ***Clinical experience of treatment of adenomyosis in women of reproductive age***
В.М. Кулигіна, О.Ю. Пилипюк ***Показники дослідження швидкості слиновиділення, pH-ротової рідини і стану кислотно-лужної рівноваги в дітей з ювенільним ревматоїдним артритом***	84 ***V. M. Kulygina, O. Yu. Pylypiuk*** ***Indices for determining the salivation rate, pH of the oral liquid, state of the acid-base balance in the children with juvenile rheumatoid arthritis***
О.П.Кучук, О.А.Соловйова, О.В.Горбачевський, Л.Д.Куляк ***Комбінований метод лікування демодекозного блефарокон'юнктивіту***	89 ***O.P.Kuchuk, O.A.Solov'eva, A.V.Gorbachevsky, L.D.Kuliak*** ***The combined method of treatment of patients with demodex blepharoconjunctivitis***
С.В. Лотоцька ***Зміни показників пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих на ХОЗЛ***	93 ***S.V. Lototska*** ***Changing rates of lipid peroxidation and antioxidant protection in patients with COPD***
О.О. Мазур ***Порушення таксономічного складу мікробіоти ротоглотки у хворих на цукровий діабет 1 типу поєднаний з хронічним гнійним гайморитом***	97 ***O.O.Mazur*** ***Taxonomic content disorders of microbiota oral pharynx in patients with chronic purulent sinusitis combined with type 1 diabetes mellitus***
В.Ф. Мислицький, О.Г. Чернюх ***Вплив групових та резусних ознак у немовлят від матерів із 0(I) Rh (+) групою крові на концентрацію пуповинного білірубіну***	***V. F. Myslytskiy, O.G. Chernyukh*** 104 ***Influence of the group and rhesus signs in infants from mothers with 0(I) rh(+) blood group on funic bilirubin consentration***
В.Д. Немцова ***Влияние нейроэндокринной регуляции на развитие инсулинорезистентности у больных гипертонической болезнью на фоне сахарного диабета 2-го типа***	***V.D. Nemtsova*** 108 ***Effect of neuroendocrine regulation on the development of insulin resistance in hypertensive patients with diabetes mellitus type 2***
М.О. Остапець, В.А. Волковой, Г.П. Фоміна	113 ***M.O. Ostapets, V.A. Volkovoy, G.P. Fomina*** ***Studying acute toxicity and effective dose***

Вивчення гострої токсичності та ефективної дози сухого екстракту з трави герані болотної		*of dry extract from herbs of geranium palustre*
О.Р. Пулик *Вплив характеру мозкового інсульту, його локалізації та інших чинників на частоту когнітивних порушень*	*116*	*A.R. Pulyk* *Influence of cerebral stroke etiology, its localization and other factors on frequency of cognitive impairments*
О.Р.Пулик *ЕЕГ при динамічному спостереженні за відновленням післяінсультних когнітивних порушень*	*122*	*O.R. Pulyk* *EEG in monitoring of the recovery of cognitive impairment after stroke*
І.М. Савченко, В.Ю. Гарбузова *Асоціація поліморфізму 1G/2G-1607 гена матриксної металопротеїнази-1 із фоновими процесами шийки матки серед жінок із лейоміомою*	*127*	*I.M.Savchenko, V.Yu.Garbuzova* *Connection between the 1G/2G-1607 polymorphism of the matrix metaloproteinaza-1gene and the background processes of the cervix among women diagnosed with leiomyoma*
О.Р. Слаба, О.М. Радченко *Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих на бронхіальну астму асоційовану з ожирінням*	*131*	*O.R.Slaba, O.M. Radchenko* *General non-specific adaptive reactions in patients with bronchial asthma associated with obesity*
Б.І. Слонецький, І.В. Вербицький, М.І. Тутченко, І.О. Тюлюкін *Проблеми та перспективи моделювання синдрому "короткої кишки"*	*135*	*B.I.Slonetsky, I.V.Verbitskiy, N.I.Tutchenko,I.O.Tiuliukin* *Problems and prospects of modeling "short bowel" syndrome*
М.Г. Семчишин, Б.В. Задорожна *Електроенцефалографічна характеристика черепно - мозкової травми легкого і середнього ступенів тяжкості в гострому і проміжному періодах*	*139*	*M.G. Semchyshyn, B.V.Zadorozhna* *The electroencephalographic characteristics of craniocerebral trauma of mild and moderate severity in acute and intermediate periods*
С.В. Сокольник *Особливості темпераменту підлітків, хворих на хронічний гелікобактер-асоційований гастродуоденіт*	*143*	*S.V. Sokolnyk* *Features temperament adolescents with chronic helicobacter-associated gastro-duodenitis*
С.О. Сокольник *Дослідження цитокінового гомеостазу в дітей із шлунково-кишковими кровотечами*	*146*	*S.A. Sokolnyk* *Research of cytokine homeostasis in children with gastrointestinal bleeding*
N.A. Stepan, O.I. Denysenko	*149*	*N.A. Stepan, O.I. Denysenko*

Indices of systemic immunity in patients with eczema of dermatosis different clinical course

А.А. Суханов
Диагностика и комплексная коррекция состояния тромбоопасности у больных с опиоидной зависимостью 153

В.К. Тащук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук, О.В.Костенко, К.М. Злонікова
Створення програмного забезпечення для кількісної оцінки змін сегмента ST при електрокардіографії 155

В.К. Тащук, О.С. Полянська, П.Р. Іванчук, І.А. Тащук, М.В. Аль-Салама, М.В.Тащук
Побудова програмного забезпечення для вивчення варіабельності серцевого ритму, дисперсії інтервалу QT 160

Я.М. Телекі
Вплив кверцетину на активність показників системи протиоксидантного захисту у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом 165

М.Р. Хара, Н.А. Головач
Чутливість холінорецепторів серця щурів різної статі при розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету на тлі зміненої активності системи оксиду азоту 168

В.Г. Хоменко
Хроноритмічні перебудови функцій нирок за умов іммобілізаційного стрессу 173

О.С. Хухліна, О.О. Урсул, В.С. Смандич
Інтенсивність ендотоксикозу, протеолізу та стан гемокоагуляційної ланки гомеостазу при хронічному обструктивному захворюванні легень за коморбідності з хронічним панкреатитом 178

Indices of systemic immunity in patients with eczema of dermatosis different clinical course

A.A. Sukhanov
Diagnostics and complex correction of thrombus hazard condition in patients with opioid dependence

V.K. Tashchuk, O.S.Polianska, P.R. Ivanchuk, O.V. Kostenko, K.M. Zlonikova
Creating software for quantify evaluate changes of ST-Segment by electrocardiography

V.K. Tashchuk, O.S.Polianska, P.R. Ivanchuk, I.A. Tashchuk, M.V. Al-Salama, M.V.Tashchuk
Building software for study heart rate variability, QT dispersion

Y.M. Teleki
The influence of the quercetin on the activity parameters of the antioxidant defense system in patients with the chronic obstructive pulmonary disease with concomitant chronic pancreatitis

M.R. Khara, N.A.Golovach
Sensitivity of holinoretsptors of the heart in rats of different genders in streptozotocininduced diabetes with the modified activity of nitrogen oxide system

V. G. Khomenko
Chronorhythmical rearrangements of the renal function under the influence of immobilization stress

O.S. Khukhlina, O.O. Ursul, V.S. Smandych
Intensity of endotoxicosis, proteolysis and condition of homeostasis hemocoagulation chain in case of chronic obstructive pulmonary disease with comorbid chronic pancreatitis

О.В. Чорний, О.І. Іващук, І.С. Давиденко, В.Ю. Бодяка Гістоморфологічне обґрунтування ілеотрансверзоанастомозу в експерименті	182	*O.V. Chorny, O.I. Ivashchuk, I.S. Davydenko, V.Yu.Bodyaka Histomorphological substantiation of ileotransverseanastomosis in experiment*
М.І. Шеремет Апоптоз лімфоцитів крові у хворих на автоімунний тиреоїдит	188	*M.I. Sheremet Apoptosis of blood lymphocytes in the patients with autoimmune thyroiditis*
С.В.Широкова, Т.О.Ілащук, І.В.Окіпняк Вплив бісопрололу, карведілолу та івабрадину на показники варіабельності серцевого ритму в пацієнтів із стабільною стенокардією	193	*S.V.Shirokova, T.O.Ilashchuk, I.V. Okipnyak The influence of bisoprolol, carvedilol and ivabradine on values of heart rate variability in patients with stable stenocardia*
І.В.Шлімкевич Особливості психоемоційного статусу та когнітивні функції в дітей із первинною артеріальною гіпертензією	197	*I.V.Shlimkevich Features of psychoemotional status and cognitive function in the children with primary arterial hypertension*
И.Н.Шухтина, В.Л.Васюк, Л.М.Бобрик Влияние антихеликобактерной терапии на состояние печени у крыс	200	*I.N.Shukhtina, V.L.Vasyuk, L.M.Bobrik Influence of antihelicobacter therapy on the hepatic state in rats*
Наукові огляди		***Scientific Reviews***
О.М. Виноградова, Р.Ю. Шкребнюк Диференційні методи лікування захворювань тканин пародонта на тлі цукрового діабету	205	*O.M. Vinogradova, R.Yu. Shkrebnyuk Differential methods of treatment of periodontal diseases against a background of diabetes*
Х.І. Возна, В.Д. Москалюк, В.Д. Сорохан Ендотелій: функціональні властивості та його дисфункція (огляд літератури з матеріалами власних досліджень)	209	*Kh.I. Vozna, V.D. Moskaliuk, V.D. Sorokhan Endothelium: functional properties and its dysfunction*
А.Л. Мельник, І.М. Довга, Г.Є. Христян, О.О. Радченко, І.В. Поволокіна, В.В. Казмірчук Інтегральна характеристика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота	215	*A.L. Melnik, I.N. Dolgaya, G.E. Khristjan, E.A. Radchenko, I.V. Povolokina, V.V. Kazmirchuk The integrated characteristic of infectious-inflammatory diseases of the oral cavity*
В.М.Нагірняк Використання гіпертермії в радіаційній онкології	221	*V.M. Nahirnyak Use of hyperthermia in radiation oncology*

І.І. Торяник, В.В. Колесник Патофізіологічна оцінка експериментального ішемічного емболічного інсульту: підсумки та обговорення	229	***I.I.Torianik, V.V.Kolesnik Pathophysiological assessment of experimental ischaemic embolic stroke: results and discussion***
Випадки з лікарської практики		***Cases of medical practice***
А.А. Авраменко, Р.Н. Короленко Случай распада и выведения обломков конкрементов из жёлчного пузыря после проведения последовательной антихеликобактерной терапии у больной хроническим неатрофическим гастритом	236	***A.A. Avramenko, R.N. Korolenko The case of breakdown and excretion of concrements' fragments from gallbladder since sequetial therapy of h. pylori in patients with chronic non-atrophic gastritis***
Інтернет - новини		***Internet news***
С.Є. Дейнека, К.І.Яковець INTERNET-НОВИНИ КЛІНІЧНОЇ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ. ЧАСТИНА XXXXVI	239	***S. Ye. Dejneka, K.I. Yakovets, INTERNET NEWS OF CLINICAL AND EXPERIMENTAL PATOLOGY. PART XXXXVI***
Єдині вимоги до оформлення статей	242	***The requirements for contributors***