



#2 (42), 2019 część 6

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo Naukowe**  
(Warszawa, Polska)

Czasopismo jest zarejestrowane i publikowane w Polsce. W czasopiśmie publikowane są artykuły ze wszystkich dziedzin naukowych. Czasopismo publikowane jest w języku polskim, angielskim, niemieckim i rosyjskim.

Artykuły przyjmowane są do dnia 30 każdego miesiąca.

Częstotliwość: 12 wydań rocznie.

Format - A4, kolorowy druk

Wszystkie artykuły są recenzowane

Każdy autor otrzymuje jeden bezpłatny egzemplarz czasopisma.

Bezpłatny dostęp do wersji elektronicznej czasopisma.

**Zespół redakcyjny**

**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

**Rada naukowa**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

**Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)**

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

#2 (42), 2019 part 6

**East European Scientific Journal**  
(Warsaw, Poland)

The journal is registered and published in Poland. The journal is registered and published in Poland. Articles in all spheres of sciences are published in the journal. Journal is published in English, German, Polish and Russian.

Articles are accepted till the 30th day of each month.

Periodicity: 12 issues per year.

Format - A4, color printing

All articles are reviewed

Each author receives one free printed copy of the journal

Free access to the electronic version of journal

**Editorial**

**Editor in chief - Adam Barczuk**

**Mikołaj Wiśniewski**

**Szymon Andrzejewski**

**Dominik Makowski**

**Paweł Lewandowski**

**The scientific council**

**Adam Nowicki (Uniwersytet Warszawski)**

**Michał Adamczyk (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Peter Cohan (Princeton University)**

**Mateusz Jabłoński (Politechnika Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**

**Piotr Michalak (Uniwersytet Warszawski)**

**Jerzy Czarnecki (Uniwersytet Jagielloński)**

**Kolub Frennen (University of Tübingen)**

**Bartosz Wysocki (Instytut Stosunków Międzynarodowych)**

**Patrick O'Connell (Paris IV Sorbonne)**

**Maciej Kaczmarczyk (Uniwersytet Warszawski)**

**Dawid Kowalik (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**  
**Peter Clarkwood(University College  
London)**  
**Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)**  
**Alexander Klimek (Polska Akademia  
Nauk)**  
**Alexander Rogowski (Uniwersytet  
Jagielloński)**  
**Kehan Schreiner(Hebrew University)**  
**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**  
**Anthony Maverick(Bar-Ilan University)**  
**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet  
Warszawski)**  
**Mateusz Marszałek (Uniwersytet  
Jagielloński)**  
**Szymon Matysiak (Polska Akademia  
Nauk)**  
**Michał Niewiadomski (Instytut  
Stosunków Międzynarodowych)**  
**Redaktor naczelny - Adam Barczuk**

**1000 kopii.**

**Wydrukowano w «Aleje Jerozolimskie  
85/21, 02-001 Warszawa, Polska»**

**Wschodnioeuropejskie Czasopismo  
Naukowe**

Aleje Jerozolimskie 85/21, 02-001  
Warszawa, Polska

**E-mail:** [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com) ,

**<http://eesa-journal.com/>**

**Dawid Kowalik (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**  
**Peter Clarkwood(University College  
London)**  
**Igor Dzedzic (Polska Akademia Nauk)**  
**Alexander Klimek (Polska Akademia  
Nauk)**  
**Alexander Rogowski (Uniwersytet  
Jagielloński)**  
**Kehan Schreiner(Hebrew University)**  
**Bartosz Mazurkiewicz (Politechnika  
Krakowska im. Tadeusza Kościuszki)**  
**Anthony Maverick(Bar-Ilan University)**  
**Mikołaj Żukowski (Uniwersytet  
Warszawski)**  
**Mateusz Marszałek (Uniwersytet  
Jagielloński)**  
**Szymon Matysiak (Polska Akademia  
Nauk)**  
**Michał Niewiadomski (Instytut  
Stosunków Międzynarodowych)**  
**Editor in chief - Adam Barczuk**

**1000 copies.**

**Printed in the "Jerozolimskie 85/21, 02-  
001 Warsaw, Poland»**

**East European Scientific Journal**

Jerozolimskie 85/21, 02-001 Warsaw, Po-  
land

**E-mail:** [info@eesa-journal.com](mailto:info@eesa-journal.com) ,

**<http://eesa-journal.com/>**

# СОДЕРЖАНИЕ

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

|   |    |
|---|----|
| <b>Koshimbetova G.K., Shomansurova E.A.</b><br>ON THE ISSUE OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME IN CHILDREN .....   | 5  |
| <b>Devorova M.B.</b><br>THE SOCIAL SIGNIFICANCE OF ALLERGIES IN CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH ALLERGIES .....   | 7  |
| <b>Andreieva I.O.</b><br>LEVELS OF TYPE B NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA.....   | 9  |
| <b>Деньга А.Э., Пиндус Т.А., Макаренко О.А.</b><br>МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ В ТКАНЯХ ДЕСНЫ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ<br>МОДЕЛИРОВАНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ПЕРЕМЕЩЕНИЯ ЗУБОВ .....  | 13 |
| <b>Матрос-Таранец И.Н., Гударьян А.А., Ширинкин С.В.</b><br>ОСОБЕННОСТИ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ,<br>ИМЕЮЩИХ ОЧАГИ ОДОНТОГЕННОЙ ИНФЕКЦИИ В ПЕРИАПИКАЛЬНЫХ ТКАНЯХ,<br>МЕТОДОМ НЕПОСРЕДСТВЕННОЙ ИМПЛАНТАЦИИ В УСЛОВИЯХ ГИБРИДНОЙ ВОЙНЫ ..... | 17 |
| <b>Калашникова С.А., Айдаева С.Ш., Калашников А.В.</b><br>БИОСТИМУЛЯЦИЯ СПАЙКООБРАЗОВАНИЯ В КОМПЛЕКСНОМ<br>ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭМПИЕМЫ ПЛЕВРЫ .....   | 23 |
| <b>Кацова Г.Б., Зацепилова Г.С.</b><br>ПРОГРАММА ПО ИНФЕКЦИОННОМУ КОНТРОЛЮ – ОСНОВНОЙ КЛЮЧ<br>В ПРОФИЛАКТИКЕ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ.....   | 26 |
| <b>Козлова М.В., Мкртумян А.М., Сухоруких М.О., Сультимова Т.Б.</b><br>РОЛЬ ДИСБАЛАНСА ПРОЦЕССОВ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ В ПАТОЛОГИИ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ .....   | 31 |
| <b>Aliev A-G. D., Aliev A.A-G., Nurudinov M.M.</b><br>INDUCED ABERRATIONS OF EYE OPTICAL SYSTEM IN GLAUCOMA SURGERY<br>AND POSSIBILITY TO MINIMIZING THEM .....   | 34 |
| <b>Марковський В.Д., Наумова О.В., Сакал Г.О.</b><br>ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПЕЧІНКИ<br>ПЛОДІВ САМОК ЩУРІВ З ПІДГОСТРИМ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИМ<br>ПРОЦЕСОМ І ПЛОДІВ ЩУРІВ З ХРОНІЧНОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЮ ГІПОКСІЄЮ ..... | 38 |
| <b>Заморський І.І., Унгурян Т.М.</b><br>СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ<br>В ПЕЧЕНИ ПЛОДОВ ЖЕЛЕЗНЫХ КРЫС С ПОДУШЕЧНЫМ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ<br>ПРОЦЕССОМ И ПЛОДАМИ КРЫС С ХРОНИЧЕСКОЙ ВНУТРЕННЕЙ ГИПОКСИЕЙ.....                 | 43 |
| <b>Fomin V.S.</b><br>RESONANT STIMULATION IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF INTESTINAL<br>MOTILITY DISORDERS IN PATIENTS WITH SECONDARY PERITONITIS .....  | 47 |
| <b>Жанабаев Н.С., Алибеков А.,<br/>Аннаоразов Ы.А., Ботабаева Р.Е., Султанова З.И.</b><br>НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ПОВЫШЕНИЯ РОЛИ ДИСПАНСЕРА В ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН .....  | 51 |
| <b>Алибекова Д., Жанабаев Н.С.,<br/>Аннаоразов Ы.А., Ботабаева Р.Е., Султанова З.И.</b><br>СОВРЕМЕННЫЕ СОЦИАЛЬНЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ АСПЕКТЫ ТУБЕРКУЛЕЗА.....  | 54 |
| <b>Ботабаева Р.Е., Султанова З.И., Жанабаев Н.С., Бегдилдаев А.Т., Аннаоразов Ы.А.</b><br>СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ И ОРГАНИЗАЦИОННЫХ СПОСОБОВ ПРОФИЛАКТИКИ<br>ИНВАЛИДНОСТИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ ТУРКЕСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ .....                                     | 55 |
| <b>Султанова З.И., Жанабаев Н.С.,<br/>Баймбетов К.С., Аннаоразов Ы.А., Ботабаева Р.Е.,</b><br>МЛАДЕНЧЕСКАЯ СМЕРТНОСТЬ И ЕЕ ПРИЧИНЫ.....   | 59 |
| <b>Султанова З.И., Жанабаев Н.С., Бекбосынова Ж.А., Аннаоразов Ы.А.</b><br>НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ СОКРАЩЕНИЯ НАРКОМАНИИ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (НА ПРИМЕРЕ ШЫМКЕНТА) .....  | 64 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Жанабаев Н.С., Дауренбекова А.Ш., Аннаоразов Ы.А.,<br/>Султанова З.И., Сейдахметова А.А.</b>           |    |
| ОРГАНИЗАЦИЯ ЭФФЕКТИВНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА ЛЕКАРСТВАМИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО<br>ПРОИЗВОДСТВА В ТО ..... | 66 |
| <b>Ибрагимова З.Ш., Аннаоразов Ы.А., Султанова З.И.,<br/>Сейдахметова А.А., Жанабаев Н.С.</b>             |    |
| СОЦИАЛЬНО-ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЛОТНОСТИ КОНТАКТА МЕЖДУ КУРЕНИЕМ И РАКОМ ЛЕГКИХ ....                      | 69 |
| <b>Султанова З.И., Сейдахметова А.А., Жанабаев Н.С.,<br/>Нуртаев Г.А., Аннаоразов Ы.А.</b>                |    |
| ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНЕЙ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА.....                     | 72 |
| <b>Аннаоразов Ы.А., Султанова З.И., Сейдахметова А.А.,<br/>Жанабаев Н.С., Нуртаев Г.А.</b>                |    |
| УЛУЧШЕНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ГОРОДЕ ТУРКЕСТАН ПАЦИЕНТАМ С СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ<br>ПАТОЛОГИЯМИ.....       | 74 |

### Література

1. Cairns JE: Trabeculectomy: preliminary report of a new method. *Am J Ophthalmol* 1968, 66, 673-9.
2. Watson PG: Trabeculectomy: a modified ab externo technique. *Ann Ophthalmol.* 1970, 2: 199-205.
3. Migdal C, Gregory W, Hitchings R. Long term functional outcome after early surgery compared with laser and medicine in open angle glaucoma. *Ophthalmology.* 1994;101:1651-6 [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(94\)31120-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(94)31120-1)
4. Hugkulstone C. Changes in keratometry following trabeculectomy. *Br. J Ophthalmol* 1991, 75:217-18 <https://doi.org/10.1136/bjo.75.4.217>
5. Dietze PJ, Oram O, Kohnan T, et al. Visual function following trabeculectomy effect on corneal topography and contrast sensitivity. *J Glaucoma.* 1997; 6: 99-103 <https://doi.org/10.1097/00061198-199704000-00005>
6. Van Keer, K., Willekens, K., Abegão Pinto, L., Delbeke, H., Vandewalle, E., & Stalmans, I. (2015). Surgically induced corneal astigmatism after fornix-based trabeculectomy. *Acta Ophthalmologica*, 93, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1097/ijg.0000000000000236>
7. Egrilmez S., Ates H., Nalcaci S., Andac K., Yagci A. Surgically induced corneal refractive change following glaucoma surgery: nonpenetrating trabecular surgeries versus trabeculectomy. *J Cataract Refract Surg.* 2004;30:1232-1239. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2003.11.055>
8. Jonatan H., Christopher T., Galor A., Junk A., Sastry A., Wellik R. Refractive outcome of combined cataract and glaucoma surgery. *J Glaucoma.* 2015;24(2):161-164 <https://doi.org/10.1097/01.jgg.0000435773.20279.56>
9. Claridge KG, Galbraith JK, Karmel V, Bates AK. The effect of trabeculectomy on refraction, keratometry, and corneal topography. *Eye.* 1995;9:292-8. <https://doi.org/10.1038/eye.1995.57>
10. Fukuoka S<sup>1</sup>, Amano S<sup>2</sup>, Honda N<sup>1</sup>, Mimura T<sup>1</sup>, Usui T<sup>1</sup>, Araie M<sup>1</sup>. Effect of trabeculectomy on ocular and corneal higher order aberrations. *Jpn J Ophthalmol.* 2011 Sep;55(5):460-466 <https://doi.org/10.1007/s10384-011-0063-x>
11. Vernon SA, Zambarakji HJ, Potgieter F, et al. Topographic and keratometric astigmatism up to 1 year following small flap trabeculectomy (micro trabeculectomy). *Br J Ophthalmol.* 1999; 83: 779-82. <https://doi.org/10.1136/bjo.83.7.779>
12. Алиев А-Г. Д., Исмаилов М.И., Гительман Г.Н. Исследование аберраций оптической системы глаза при хирургическом лечении глаукомы. *Национальный журнал глаукома.* 2003;3:20-23. / Aliev A-GD, Ismailov MI, Gitelman GN Investigation of aberrations of the eye optical system in the surgical treatment of glaucoma. *National Journal of Glaucoma* 2003, 3: 20-23. (eng.)
13. Delbeke, H., Stalmans, I., Vandewalle, E., & Zeyen, T. (2016). The Effect of Trabeculectomy on Astigmatism. *Journal of Glaucoma*, 25(4), e308-e312. <https://doi.org/10.1097/ijg.0000000000000236>
14. Волков В.В., Горбань А.Н., Джалиашвили О.А., Клиническая визо- и рефрактометрия. Л.: Медицина, 1976, с. 16-19. [Volkov V.V., Gorban' A.N., Dzhalishvili O.A., Klinicheskaya vizo- i refraktometriya. L.: Meditsina, 1976, s. 16-19. (in Russ.)]
15. Вейнберг В.В., Никольская Н.А., Таблицы для измерения остроты зрения. – В кн.: Проблемы физиологической оптики, т. 8. М. – Л., 1953, с. 325-329. [Veinberg V.B., Nikol'skaya N.A., Tablitsy dlya izmereniya ostroti zreniya. – V kn.: Problemy fiziologicheskoi optiki, t. 8. M. – L., 1953, s. 325-329. (in Russ.)]
16. Ferree C. , Rand G. More nearly absolute method of testing and rating vision. *Arch Ophthalmol.* 1940;24(2):292-315. <https://doi.org/10.1001/archophth.1940.00870020084009>

УДК: 616.36-092.18-022-002-001.8-092.9

*Марковський В.Д.,*

*Наумова О.В.,*

*Сакал Г.О.*

*Харківський національний медичний університет (м. Харків)*

## **ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІМУНОГІСТОХІМІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПЕЧІНКИ ПЛОДІВ САМОК ЩУРІВ З ПІДГОСТРИМ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИМ ПРОЦЕСОМ І ПЛОДІВ ЩУРІВ З ХРОНІЧНОЮ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЮ ГІПОКСІЄЮ**

**Резюме.** Дане експериментальне дослідження побудовано на вивченні показників експресії імуногістохімічних реакцій (КІ-67 в гепатоцитах та клітинах строми печінки, інтерстиційних колагенів I і III типів, CD68, ИЛІ-6) в печінці плодів з ХВГ та пролонгованим запальним процесом у матерів, інфікованих *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* і *Klebsiella pneumoniae*. В досліджуваних групах знайдено однотипність змін імуногістохімічних реакцій: зменшення рівня експресії КІ-67 у гепатоцитах, підвищення експресії КІ-67 в клітинах строми, збільшенням показників оптичної щільності світіння обох видів інтерстиційних колагенів в стромі печінки, збільшення рівня експресії CD68 та кількості клітин-продуцентів ИЛІ-6. Знайдені зміни імуногістохімічних реакцій свідчать про зниження проліферативної активності гепатоцитів і посилення склеротичних змін в стромальному компоненті печінки, і мають більш виражений характер при материнській інфекції. Показниками впливу пролонгованого інфекційно-запального процесу в матері на морфофункціональний стан печінки плодів на відміну ХВГ є значуще наростання вмісту МКАт

до CD68 та клітин-продуцентів ІЛ-6. Найбільш виражені патоморфологічні зміни в підгрупах з материнською інфекцією реєструються в печінці плодів від самок шурів, інфікованих *K.pneumoniae*.

**Abstract.** The purpose of the research was to study the features of the immune morphological state of the liver of fetuses with chronic intrauterine hypoxia (CIH) and fetuses of infected mothers with subacute infectious and inflammatory processes in experiment conducted on animals. The livers of 44 fetuses of rats were used for morphological studies. Rats were divided into 5 groups: 3 experimental (EG1, EG2, EG3), comparison group (CG) and control (KG). EG1, EG2 and EG3 (n = 8, n = 10 and n = 10) include fetuses of pregnant female rats with subacute infectious and inflammatory processes in the abdominal cavity caused by reference strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*. CG (n = 7) includes fetuses with chronic intrauterine hypoxia. KG (n = 9) – the fetuses from female rats with the physiological pregnancy. Expression of CD68 antigens for the identification of activated Kupffer macrophages was studied by an indirect immune peroxidase method using the DAKO EnVision visualization system (Denmark), the intensity of liver cell proliferation was evaluated using MKA to Ki-67. The reactions with the Ki-67 were evaluated as follows: (-) - negative reaction (colored cells were absent), (+) - weak reaction (positive coloration of separate cells, (++) - medium (higher content of intensive colored cells), (+++) - intense (intense coloration of almost all cells). The density of the location of activated Kupffer macrophages in 1mm<sup>2</sup> was counted by video microscopic morphometry using the Olympus DP-Soft (Version 3: 1) and Microsoft Excel. Interstitial collagenes and IL6-producing cells were identified by Indirect Coons method in the Brosman M. modification with monoclonal antibodies (MKA) to collagen types I and III, and IL6-producing cells (Novocastra Laboratories Ltd, UK). The optical density of the immunofluorescence of collagenes of I, III types in the conventional units of luminescence was determined. The number of IL-6 producing cells was counted in the field of view of x1000. The received digital data were processed by methods of mathematical statistics using variational, alternative analyzes. To determine the reliability of the results, Mann-Whitney-Wilcoxon's criterion was used.

A comparative analysis of the parameters of immunohistochemical reactions of the liver of fetuses in the group with CIH and subgroups of fetuses from females of rats with a subacute infectious and inflammatory process caused by *S.aureus*, *E. coli* and *K. Pneumoniae* was conducted. Unidirectional pathomorphological changes in the form of signs of dyscirculatory, alterative, regenerative and compensatory processes were identified. In subgroups with CIH these changes were more expressive in comparison with the CG. At immunohistochemical determination of MKA to Ki-67 in the studied subgroups the level of expression of nuclear protein in stromal cells of portal tract was increased and declined in hepatocytes in comparison with CG, which indicates inhibition of hepatogenesis. In immunohistochemical typing of collagen I and III types in the portal liver tract of fetuses of rats with intrauterine infection in comparison with the CG the optical density of the glow of both types of collagen was significantly increased. These changes are associated with additional stimulation of collagen formation in a prolonged infectious process of the mother. Reducing of the proliferative activity of hepatocytes and sclerotic changes in the stromal component of the organ may lead to the disruption of the adaptive capacity of the liver in subsequent ontogenesis. In the immunohistochemical study the content of MKA to CD68 and IL6-producing cells was significantly increased in contrast to the CG in subgroups with maternal infection. It indicates the effect of prolonged infectious-inflammatory process of the mother on the morphofunctional state of the liver of fetuses. The most expressed pathomorphological changes in subgroups with CIH were found in the liver of fetuses from female rats infected with *K.pneumoniae*.

*Ключеві слова: внутрішньоутробне інфікування, внутрішньоутробна гіпоксія, вагітні, плоди.*  
*Keywords: intrauterine infection, intrauterine hypoxia, pregnant women, fetuses.*

**Вступ.** Наявність у вагітної жінки інфекційної патології (гострі та хронічні інфекційні захворювання верхніх дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи і т.п.) є суттєвою причиною виникнення ускладнень під час вагітності та пологів, обумовлює в антенатальному періоді формування інфекційної патології плода, вроджених вад розвитку, фетоплацентарної недостатності й пов'язаної з нею хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (ХВГ) та затримки внутрішньоутробного розвитку плоду [1,2,3]. За даними ряду дослідників серед чинників перинатального інфікування питому вагу складають бактерії, серед яких в даний час провідними є грамнегативні факультативно анаеробні бактерії: ешерихії, клебсієли, протей та інші поліформні бактерії, також частими збудниками залишаються стафілококи [3,4,5,6]. Доведено, що внутрішньоутробні інфекції мають здатність до

тривалої персистенції в організмі і сприяють імуні-депресії материнського і дитячого організму, а також розвитку відстроченої патології різних органів і систем [7].

Перинатальне інфікування і супроводжуюча його хронічна фетоплацентарна недостатність при несприятливій акушерській ситуації можуть обумовлювати виникнення хронічної гіпоксії плода и викликати різні циркуляторно-дистрофічні, дизонтогенетичні, запальні, імунні, регенераторні зміни плаценти, головного мозку, легенів, серцево-судинної системи, печінки, надниркових залоз, що може привести к зриву компенсаційно-адаптивних механізмів у в антенатальному та постнатальному періодах розвитку дитини [8,9]. Разом з тим, більшість досліджень щодо особливостей впливу ВУІ на стан печінки нащадків присвячені вивченню функціональних змін гепатобілярної системи без урахування

патоморфологічних чинників їх розвитку, що обумовлює актуальність визначення критеріїв оцінки тканинного морфогенезу печінки в умовах материнської інфекції для розуміння патогенезу її впливу на стан гепатобілярної системи у нащадків та для патогенетично обґрунтованої орієнтації при розробці нових підходів їх корекції.

**Мета дослідження:** в експерименті на тваринах вивчити особливості імунорфологічного стану печінки плодів з хронічною внутрішньоутробною гіпоксією та плодів інфікованих матерів з підгострим інфекційно-запальним процесом.

**Методи дослідження:** Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету «Вплив плодово-материнської інфекції на ембріогенез та фетогенез нащадків (клініко-морфологічне дослідження)» (№ державної реєстрації 0115U000987).

На базі експериментальної біологічної клініки Харківського національного медичного університету, проводилося два експериментальних дослідження на щурах лінії WAG із суворим дотриманням вимог Європейської конвенції (Страсбург, 1986) з утримання, годівлі та догляду за піддослідними тваринами, а також виведенню їх з експерименту й подальшій утилізації.

Матеріалом для морфологічного дослідження послужила печінка 44 плодів самок щурів, що були поділені на 5 груп: 3 експериментальних (ЕГ1, ЕГ2, ЕГ3), групу порівняння (ГП) і контрольну (Ке). У ЕГ1, ЕГ2 і ЕГ3 (n=8, n=10 і n=10), увійшли плоди від вагітних самок щурів з підгострим інфекційно-запальним процесом в черевній порожнині, змодельовані з використанням відповідно референс-штамів *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* і *Klebsiella pneumoniae* [10]. Оскільки ВУІ плода часто супроводжується фетоплацентарною недостатністю й хронічною внутрішньоутробною гіпоксією плода [11], групу порівняння (n=7) склали плоди з ХВГ від вагітних самок щурів, які протягом всієї вагітності піддавалися щоденній високогірній гіпоксії [12]. КГ (n=9) склали плоди від вагітних самок щурів з фізіологічним перебігом вагітності.

Для імуногістохімічного методу дослідження використовували 2 методи - непрямий імунопероксидазний метод і непрямий метод Кунса в модифікації Brosman M. [13]. Непрямим імунопероксидазним методом з використанням системи візуалізації DAKO EnVision (Данія) вивчена експресія CD68 антигенів для ідентифікації активованих макрофагів Купфера, за допомогою МКАт до Ki-67 оцінювалася інтенсивність проліферації клітин печінки. Для оцінювання ІГХ реакцій з Ki-67 інтенсивність реакції оцінювалася таким чином: (-) - негативна реакція (забарвлені клітини відсутні), (+) - слабка реакція (позитивне забарвлення окремо розташованих клітин, ++)- помірна (більший вміст інтенсивно пофарбованих клітин), (+++) - інтенсивна (інтенсивно забарвлені майже всі клітини). Шляхом відеомікроскопічної морфометрії з використанням програми Olympus DP-Soft (Version 3: 1) і Microsoft

Excel підраховували щільність розташування активованих макрофагів Купфера в  $1\text{mm}^2$ . Непрямим методом Кунса в модифікації Brosman M. на парафінових зрізах товщиною 5-6мкм виявляли інтерстиційні колагени та клітини-продуценти ІЛ-6 за допомогою моноклональних антитіл (МКАт) до колагенів I, III типів та клітин-продуцентів ІЛ-6 фірми Novocastra Laboratories Ltd, UK. Як люмінесцентну мітку використовували Fab-2-фрагменти кролячих антитіл проти імунoglobulinів миші, мічені ФІТЦ (флуоресцеїну ізотіоціанат). Препарати вивчали в люмінесцентному мікроскопі «Axioskop 40» (Carl Zeiss, ФРН). Визначення оптичної щільності імунofлюоресценції колагену I, III типів здійснювали за допомогою методу Губіной-Вакулік з співавт. [12] І виражали в умовних одиницях світіння (ум. од. св.). Підраховувалась кількість клітин-продуцентів ІЛ-6 в полі зору  $\times 1000$ . Кількісні та якісні показники експресії відповідних маркерів вивчали не менше, ніж в 10 випадково обраних полях зору мікроскопа при збільшенні  $\times 100$ ,  $\times 200$ ,  $\times 400$  і  $\times 1000$  в залежності від необхідності. Отримані цифрові дані піддані статистичній обробці з використанням варіаційного, альтернативного аналізів з обчисленням середньої арифметичної, середньоквадратичного відхилення, середньої помилки середньої арифметичної, достовірності різниці [14]. Для визначення достовірності результатів використовували критерій Манна-Уїтні-Уилкоксона.

**Результати та їх обговорення.** При імуногістохімічному дослідженні проліферативна активність гепатоцитів в Ке носила помірний характер (++) , стромальних клітин – слабкий (+). У групі порівняння та експериментальних групах відзначалося зменшення рівня експресії МКАт до Ki-67 в гепатоцитах, який оцінювався як слабкий (+), що відображає зниження проліферативного потенціалу печінкових клітин плоду в умовах ХВГ та інфекційного процесу у матері. У клітинах строми, в тому числі фібробластах порталних трактів, у групах з ХВГ і ВУІ рівень експресії Ki-67 збільшувався та оцінювався як помірний (++) , що пов'язано, мабуть, зі стимулюючою дією хронічної гіпоксії, що має місце, як в групі з «чистою» ХВГ, так і в експериментальних групах.

Стимуляція проліферативної і синтетичної активності фібробластів в умовах хронічної гіпоксії у групі порівняння і експериментальних групах приводила до посилення синтезу колагенових волокон в стромальному компоненті печінки з накопиченням їх в периваскулярній і перидуктальній сполучній тканині порталних трактів з розширенням останніх. При аналізі показників оптичної щільності імунofлюоресценції інтерстиційних колагенів I і III в печінці плодів щурів досліджуваних груп (табл.1) при ХВГ і ВУІ в порівнянні з Ке відзначається достовірно збільшення вмісту обох видів колагенів з превалюванням незрілого колагену III типу, причому в групах з експериментальною ВУІ показники достовірно перевищують аналогічні в групі з ХВГ, досягають максимального значення в

групі з клебсієльозною інфекцією у матері. В судинній базальній мембрані великих судин зазначається поява колагену III типу. Виявлене при ХВГ і ВУІ збільшення вмісту інтерстиційних колагенів обумовлене перш за все хронічною гіпоксією, а при материнській інфекції – додатковою стимуляцією

колагеногенезу в умовах не компенсованою відновними процесами деструкції гепатоцитів і активації фібробластів під дією токсинів і антигенних факторів інфекційних агентів, що в подальшому онтогенезі може привести до розвитку склеротичних змін в печінці [15,16].

Таблиця 1

**Показники оптичної щільності імунофлюоресценції інтерстиційних колагенів в печінці плодів досліджуваних груп, усл.од.св., (M±m)**

|                         | Досліджувані групи |                |                |                 |                | Рівень значущості різниці |          |          |          |
|-------------------------|--------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|---------------------------|----------|----------|----------|
|                         | Ke                 | Ge             | EG1            | EG2             | EG3            | Порівнювані групи         |          |          |          |
|                         |                    |                |                |                 |                | Ge і Ke                   | EG1 і Ge | EG2 і Ge | EG3 і Ge |
| <b>Колаген I типу</b>   | 0,24±<br>0,005     | 0,34±<br>0,005 | 0,40±<br>0,004 | 0,036±<br>0,006 | 0,42±<br>0,006 | P<0,05                    | P<0,05   | P<0,05   | P<0,05   |
| <b>Колаген III типу</b> | 0,28±<br>0,005     | 0,37±<br>0,006 | 0,43±<br>0,003 | 0,40±<br>0,005  | 0,45±<br>0,006 | P<0,05                    | P<0,05   | P<0,05   | P<0,05   |

Рівні значущості різниці: P < 0,05 – різниця достовірна; P > 0,05 – різниця не достовірна

Клітини Купфера є резидентними макрофагами печінки, беруть участь в здійсненні внутрішньоорганної імунної відповіді за допомогою елімінації шкідливих мікроорганізмів або чужорідних об'єктів, видаленні зруйнованих клітин і клітинних уламків, підготовці тканини до регенерації, а також

в гострій і хронічній відповіді печінки на дію токсичних сполук [17,18]. Імуногістохімічне дослідження рівня експресії МКАт до CD68 в групі порівняння і експериментальних групах виявило зміну щільності клітин, що прореагували в порівнянні з групою контролю (табл.2).

Таблиця 2.

**Показники щільності розташування купферівських клітин в печінці плодів досліджуваних груп, на 1 мм<sup>2</sup>, (M±m)**

|                         | Досліджувані групи |                    |                    |                    |                    | Рівень значущості різниці |          |          |          |
|-------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------------|----------|----------|----------|
|                         | Ke                 | ГП                 | EG1                | EG2                | EG3                | Порівнювані групи         |          |          |          |
|                         |                    |                    |                    |                    |                    | ГП і Ke                   | EG1 і ГП | EG2 і ГП | EG3 і ГП |
| <b>Щільність клітин</b> | 797,64<br>±136,11  | 1328,94<br>±103,61 | 2165,12<br>±176,46 | 2763,59<br>±160,70 | 3351,18<br>±175,32 | P<0,05                    | P<0,05   | P<0,05   | P<0,05   |

Рівні значущості різниці: P < 0,05 – різниця достовірна; P > 0,05 – різниця не достовірна

Аналіз даних таблиці показав, що в ГП щільність розташування CD68 в печінці плодів шурів достовірно наростала у порівнянні з показником Ke, вірогідно внаслідок реактивної проліферації макрофагів у відповідь на деструктивні зміни, що розвивалися при ХВГ. В експериментальних групах рівень вмісту CD68 був значимо вищим у порівнянні з ГП, оскільки при розвитку плода в умовах внутрішньоутробного інфікування купферівські клітини не тільки беруть участь в фагоцитозі клітин, які загинули в результаті дії гіпоксичного фактора, але і здійснюють елімінацію токсинів і антигенних факторів інфекційних агентів. Найбільш високий показник щільності клітин, що прореагували, спостерігався у групі плодів від самок шурів з клебсієльозною інфекцією, що свідчить про більш важке ураження печінки у плодів цієї групи.

ИЛ-6 є багатофункціональним цитокином, який секретується як лімфоїдними, так і нелімфоїдними клітинами. Він відіграє ключову роль в імунній реакції, кровотворенні і є важливим цитокином в проліферації і диференціації клітин. ИЛ-6 відноситься до прозапальних цитокинів, є регулятором природного імунітету і бере участь в неспецифічній

захисту організму від бактеріальних і вірусних інфекцій [19]. Імуногістохімічне дослідження експресії МКАт до ИЛ-6 не визначило клітин-продуцентів ИЛ-6 в печінці плодів Ke, у ГП в полі зору їхня кількість складала 0-1 екземпляр, в середньому - 0,19±0,007 клітин у полі зору. В експериментальних групах кількість клітин, що продукували ИЛ-6 достовірно зростала у порівнянні з ГП. У EG1 і EG2 в полі зору визначалося 0-4 клітини-продуцента ИЛ-6, середня кількість – 2,03±0,13 (p<0,05) і 2,41 (p<0,05) відповідно. У EG3 в полі зору нараховувалося 1-7 клітин, в середньому – 4,81 (p<0,05) екземплярів. При цьому значення цього показника у групі EG3 було також значуще вище у порівнянні з аналогічними у EG1 та EG2, що свідчить про більшу активність запального процесу при інфекційному процесі, викликаному Klebsiella pneumoniae.

**Висновки:**

1. При імуногістохімічному визначенні МКАт до Ki-67 в порівнянні з Ke у ГП та досліджуваних підгрупах наростає рівень експресії ядерного білка в стромальних клітинах порталних трактів і знижується в гепатоцитах, що свідчить про гальмування їхньої проліферативної активності.



2. При імуністохімічному типуванні колагену I і III типів в зонах порталних трактів печінки плодів шурів з материнською інфекцією та ХВГ нарастають значення оптичної щільності світіння обох типів колагену, але в ЕГ1-ЕГ3 в порівнянні з ГП вони значуще більші, що пов'язано з дією хронічної гіпоксії та додатковою стимуляцією утворення колагену в умовах пролонгованого інфекційного процесу у матері. Зниження проліферативної активності гепатоцитів і посилення склеротичних змін в стромальному компоненті органу може призвести до зриву адаптаційних можливостей печінки в подальшому онтогенезі.

3. На відміну від ГП в групах з материнською інфекцією при імуністохімічному дослідженні різко нарастає вміст МКАт до CD68 та клітин-продуцентів ІЛ-6, що є показниками впливу пролонгованого інфекційно-запального процесу в матері на морфофункціональний стан печінки плодів. В підгрупах з ВУІ найбільш виражені зміни імуністохімічних реакцій реєструвалися в печінці плодів від самок шурів, інфікованих *K. pneumoniae*.

#### Список літератури.

1. Kemp M.W. Preterm birth, intrauterine infection, and fetal inflammation / M.W. Kemp // *Frontiers in Immunology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 1-11. Australia
2. Eukaryote-Made Thermostable DNA Polymerase Enables Rapid PCR-Based Detection of *Mycoplasma*, *Ureaplasma* and Other Bacteria in the Amniotic Fluid of Preterm Labor Cases / T. Ueno, H. Niimi, N. Yoneda [et al.] // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10. — P. e0129032. UNITED STATES.
3. Gnatko O.P. vnytrytrobni infekcii / O.P. Gnatko, N.G. Skyriatina // *Imunologia ta alergologia: nauka i praktuka*. – 2015. №1. – S. 74-78. Ukrainian.
4. Косенкова, Е. Г. Инфекции специфичные для перинатального периода (внутриутробные инфекции): распространенность, этиопатогенез и диагностика / Е. Г. Косенкова, И. М. Лысенко, Л. Н. Журавлева // *Охрана материнства и детства*. - 2011. - № 2 (18). - С. 18-25.
5. Жабченко И.А. Особенности функционирования и факторы вирулентности уропатогенных штаммов *Escherichia coli* и их значение в клинической практике / И.А. Жабченко // *Здоровье женщины*. — 2013. — № 1. — С. 114—116.
6. Roca A I , Wojang A , Camara B , Oluwalana C , Lette K , West P, D'Alessandro U , Bottomley C Maternal colonization with *Staphylococcus aureus* and Group B streptococcus is associated with colonization in newborns. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Dec; 23(12): 974–979.
7. Т. Л. Гуцул с соавт., 2011. Евсюкова ИИ, Королева ЛИ. Актуальные проблемы диагностики и лечения внутриутробной хламидийной инфекции. *Педиатрия*. 2003;2:82-87
8. Шевченко Л.И. Влияние гипоксических состояний различного генеза на развитие плода и течение раннего неонатального периода у новорожденных / Л.И. Шевченко, Т.К. Знаменская, Е.В. Розова // *Неонатология, хирургия та перинатальна медицина*. – 2011. – Т. I, № 1. – С. 113–118.
9. Плитень О.Н. Влияние хронической антенатальной гипоксии и имеющихся у матери хронических инфекционных заболеваний различных органов и систем на гистологические особенности тимуса плодов и новорожденных / О.Н. Плитень // *Експериментальна і клінічна медицина*. - 2015. - №2 (67). - С. 38-43.
10. Патент на винахід Спосіб моделювання внутрішньоутробного інфікування плода та новонародженого як наслідку підгострого інфекційно-запального процесу матері / В.Д. Марковський, І.В. Сорокіна, М.С. Мирошніченко, О.М. Плітень, М.М. Мішина, А.С. Шапкін, О.В. Калужина (UA). – № а 2014 00681; заявл. 24.01.2014; опубл. 10.06.2014, Бюл. № 11.
11. Плитень О.Н. Влияние хронической антенатальной гипоксии и имеющихся у матери хронических инфекционных заболеваний различных органов и систем на гистологические особенности тимуса плодов и новорожденных / О.Н. Плитень // *Експериментальна і клінічна медицина*. - 2015. - №2 (67). - С. 38-43.
12. Пат. на корисну модель 88459 Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання внутрішньоутробної гіпоксії з асфіксією новонародженого в пологах / В.Д. Марковський, І.В. Сорокіна, Г.І. Губіна-Вакулик, О.А. Омельченко, О.В. Кихтенко, М.С. Мирошніченко, О.М. Плітень (UA). – № у 2013 13681; заявл. 25.11.2013; опубл. 11.03.2014. Бюл. № 5.
13. Berhan Y. A meta-analysis of selected maternal and fetal factors for perinatal mortality / Y. Berhan, A. Berhan // *Ethiop. J. Health Sci*. – 2014. – Vol. 24, (1). – P. 55–68.
14. 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.
15. Туманский В.А. Цирроз печени: пути прогрессии и возможности репаративной регенерации / В.А. Туманский, А.С. Тугушев, Ю.А. Шебеко // *Патология*. – 2009. – Т.9, №3. – С.17-25.
16. Фадеенко Г.Д. Патогенетические механизмы фиброза печени. Инновационные диагностические и прогностические критерии / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко // *Укр. терапевтичний журнал*. - 2010. - №1. - С.19-26.
17. Cubero, F.J. Kupffer cells and alcoholic liver disease. / F.J. Cubero, N. Nieto // *Rev Esp Enferm Dig*. – 2006. – V.98, №6. – P. 460-472, 46;
18. Roberts, R.A. Role of the Kupffer cell in mediating hepatic toxicity and carcinogenesis. / R.A. Roberts, P.E. Ganey, C. Ju, et al. // *Toxicol Sci*. – 2007. – 96. – №1. – P. 2-15.
19. R. Bataller, D.A. Brenner Liver fibrosis. *J. Clin. Invest*. 115:209–218 (2005).