ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 1 (78), 2018

Експериментальна і клінічна медицина

Науково-практичний журнал
Періодичність видання – 4 рази на рік
Заснований у вересні 1998 р.

Засновник, редакція та видавець – ***Харківський національний медичний університет***

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу ЗМІ
КВ № 16434-4905ПР від 21.01.10
Журнал віднесено до наукових фахових видань України в галузі медичних наук (додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України від 12.05.15 № 528)

Редактор *В.М. Ходоревська*
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

Адреса редакції та видавця:
61022, Харків, просп. Науки, 4
Тел. (+38057) 707-73-00
e-mail: ekm.msz.kharkiv@ukr.net

Свідоцтво про внесення до Державного реєстру суб'єктів видавничої справи ДК № 3242 від 18.07.08 р.

Номер рекомендовано до друку Вченою радою ХНМУ (протокол № 3 від 15.03.18)

Підписано до друку 16.03.18
Ум. друк. арк. 9,0
Обл.-вид. арк. 10,2
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 18-33619

Надруковано у редакційно-видавничому відділі ХНМУ

Головний редактор ***В.М. ЛІСОВИЙ***

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

Заступники головного редактора:
В.А. Капустник, О.М. Ковальова, В.О. Сипливий

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

В.І. Жуков, Г.М. Кожина,
В.М. Козько, В.О. Коробчанський,
І.А. Криворучко, В.А. Огнєв,
Ю.С. Паращук, Є.М. Рябоконь,
Г.С. Сенаторова, І.А. Тарабан,
Т.В. Фролова

Редакційна рада

Н.М. Андон'єва (Харків), *О.Я. Бабак* (Харків),
П.А. Бездітко (Харків), *О.М. Біловол* (Харків),
В.В. Бойко (Харків), *Дженс П. Бонд* (Копенгаген, Данія),
Ірина Бьоккельман (Німеччина)
В.О. Вишневський (Москва, РФ), *П.В. Волошин* (Харків),
О.Я. Гречаніна (Харків), *І.Я. Григорова* (Харків),
Ю.В. Думанський (Донецьк–Красний Лиман)
Д.І. Заболотний (Київ), *Н.І. Жернакова* (Бєлгород, РФ),
М.О. Колесник (Київ), *М.О. Корж* (Харків),
І.Ф. Костюк (Харків), *В.В. Лазоришинець* (Київ),
В.І. Лупальцов (Харків), *В.Д. Марковський* (Харків),
В.В. Мінухін (Харків), *М.І. Пилипенко* (Харків),
Г.П. Рузін (Харків), *А.М. Сердюк* (Київ),
Даніела Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)
А.О. Терещенко (Харків), *Ю.І. Фещенко* (Київ)

Видання індексується в Google Scholar
Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки ім. В. Вернадського для відкритого доступу в режимі online.
Реферати статей публікуються в «Українському реферативному журналі «Джерело», серія 4 «Медицина. Медичні науки»

Харків • ХНМУ • 2018

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

Aleksandrova A.V. *Assestment of influence of synthetic matrix metalloproteinases inhibitor doxycycline on the total proteolytic activity of blood in experimental thermal burns in rats* 4

Дронов О.І., Хоменко Д.І., Козачук Є.С. *Потенціювання локальної кріодії дистильованою H_2O на моделі безпородних щурів з перевитою карциномою Герена за умов збереженого кровотоку (in vivo)* 9

Ковач И.В., Бунятян К.А., Гаргин В.В. *Последствия применения трикальций-силиката при экспериментальном воспроизведении ампутации пульпы* 20

Кузнецова М.А. *Влияние гиперкалорийного рациона питания беременных крыс на морфофункциональное состояние печени* 25

Кузьменко Е.В., Сорочан П.П., Пономарёв И.Н., Шевцов В.Г. *Иммунорегуляторные механизмы при опухолевом росте* 31

Мазніченко Є.О., Якименко О.О. *Досвід визначення поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів із гіперліпідемією* 41

Нестерук С.В., Кліщ І.М. *Особливості змін показників гуморального та клітинного імунітету в крові кролів за умов механічної непроникаючої травми рогівки* 46

Потапов С.М., Горголь Н.І., Плітень О.М., Галата Д.І., Снітко О.А. *Герміногенні пухлини яєчок (огляд літератури)* 52

Рамазанов В.В., Воловельская Е.Л., Нипот Е.Е., Ершов С.С., Ершова Н.А., Руденко С.В., Семенченко А.Ю., Бондаренко В.А. *Роль эритроцитов в формировании воспаления и тромбоза и в воздействии антитромботических средств* 67

Сиренко В.А. *Окислительно-антиоксидантный гомеостаз у потомства крыс, получавших во время беременности питание с избытком пищевых ингредиентов* 74

THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE

Александрова А.В. *Оцінка впливу синтетичного інгібітора матричних металопротеїназ доксицикліну на загальну протеолітичну активність крові при експериментальному термічному опіку щурів* 4

Dronov O.I., Khomenko D.I., Kozachuk E.S. *Potentiation of local cryoaction by distilled H_2O on model of inoculated Guerin carcinoma in white rats with saved blood flow (in vivo)* 9

Kovach I.V., Buniatian K.A., Gargin V.V. *The consequences of Tricalcium Silicate using in the experimental reproduction of pulp amputation* 20

Kuznetsova M.O. *Impact of the hypercaloric food on the morphofunctional state of the liver pregnant rats* 25

Kuzmenko Ye.V., Sorochan P.P., Ponomariov I.N., Shevtsov V.H. *Immunoregulatory mechanisms in tensional growth* 31

Maznichenko Ye.O., Yakimenko O.O. *Experience in determining polymorphism of the* SLCO1B1 *gene in patients with hyperlipidemia* 41

Nesteruk S.V., Klishch I.M. *The features of changes in the indices of humoral and cellular immunity in blood of rabbits in case of mechanical non-penetrating corneal trauma* 46

Potapov S.M., Gorgol N.I., Pliten O.M., Galata D.I., Snitko O.A. *Testicular germ cell tumors (literature review)* 52

Ramazanov V.V., Volovelskaya E.L., Nipot E.E., Ershov S.S., Ershova N.A., Rudenko S.V., Semenchenko A.Yu., Bondarenko V.A. *The role erythrocytes in the formation of inflammation and thrombosis and in influence of antithrombotic agents* 67

Sirenko V.A. *An oxidation and antioxidant homeostasis in posterity of rats who received excessive high-caloric feeding during pregnancy* 74

МІКРОБІОЛОГІЯ

Христян Г.Є., Казмірчук В.В, Іваннік В.Ю., Юдін І.П., Возний О.В., Мельник А.Л., Сорокоумова Л.К. *Композитні покриття із протимікробними властивостями для стоматологічних імплантів* 82

MICROBIOLOGY

Khristyan G.Ye., Kazmirchuk V.V., Ivannik V.Yu., Yudin I.P., Vozny O.V., Melnik A.L., Sorokoumova L.K. *Composite coatings with antimicrobial properties for dental implants* 82

ТЕРАПІЯ

Погорєлов В.М., Телегіна Н.Д., Брек В.В., Маслова Є.П., Балагова Л.П., Жерновенков А.О., Касторнова Ю.І. *Корекція лікарськими засобами ендоваскулярних і імунологічних змін у хворих на хронічні обструктивні захворювання легень* 90

Швець О.М., Шевченко О.С., Веретельник О.А. *Порівняльна характеристика показників вуглеводного обміну хворих на легеневий туберкульоз в залежності від наявності або відсутності бактеріовиділення* 95

ДЕРМАТОЛОГІЯ

Кутасевич Я.Ф., Джораева С.К., Мангушева В.Ю. *Исследование состава микробиоты кожи и анализ её антибиотикорезистентности у больных аллергодерматозами* 101

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

Новикова А.А. *Клинико-этиологическая характеристика аномальных маточных кровотечений у девочек-подростков* 108

УРОЛОГІЯ

Лісовий В.М., Андон'єва Н.М., Колупаєва Л.С., Желєзнікова М.О., Лісова Г.В., Колупаєв С.М. *Особливості лабораторної діагностики у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які перенесли родичеву трансплантацію нирки при нормальному перебігу післяопераційного періоду* 114

ВІЙСЬКОВА МЕДИЦИНА

Лур'є К.І. *Особливості структури соматичної патології військовослужбовців – учасників антитерористичної операції* 122

СТОМАТОЛОГІЯ

Мовчан О.В. *Клінічне обґрунтування застосування крему для фіксації повних знімних пластинкових протезів* 128

МЕДИЦИНА ПРАЦІ

Андрущенко Т.А. *Аллельный полиморфизм генов репарации ДНК и вероятность развития бронхолёгочной патологии у шахтёров и работников асбестоцементных заводов Украины* 134

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

Коробчанський В.О., Сасіна О.С., Загоруйко О.Д. *Психогігієнічна характеристика умов життєдіяльності та психоемоційного стану підлітків з патологією органа зору* 139

THERAPY

Pogorelov V.M., Telegina N.D., Brek V.V., Maslova E.M., Balagova L.P., Zhernovenkov A.O., Kastornova Yu.I. *Correction by medicinal products of endovascular and immunological changes in patients with chronic obstructive pulmonary diseases* 90

Shvets O.M., Shevchenko O.S., Veretelnyk O.A. *Comparative charcteristics of carbohydrate metabolism in patients with pulmonary tuberculosis depending on the presence or absence of bacterial excretion* 95

DERMATOLOGY

Kutasevich Ya.F., Dzhoraeva S.K., Mangusheva V.Yu. *Research composition microbiotics of skin and analysis its antibiotic-resistance in patients with allergodermatosis* 101

OBSTETRIC AND GYNECOLOGY

Novikova A.A. *Clinical and ethiological assessment of adolescent girls with abnormal uterine bleeding of puberty* 108

UROLOGY

Lisovyi V.M., Andonieva N.M., Kolupaieva L.S., Zhelieznikova M.O, Lisova H.V., Kolupaiev S.M. *Features of laboratory diagnostics at patients with chronic kidney disease who underwent related kidney transplantation at the normal postoperative period* 114

MILITARY MEDICINE

Lurie K.I. *Peculiarities of the somatic pathology structure of military servants – participants of the antiterrorist operation* 122

STOMATOLOGY

Movchan O.V. *Clinical rationale of the using of the cream for fixing complete removable plastic prostheses* 128

LABOR MEDICINE

Andrushchenko T.A. *Allelic polymorphism of DNA repair genes and the likelihood of development bronchopulmonary pathology in miners and workers of asbestos-cement plants in Ukraine* 134

SOCIAL MEDICINE

Korobchanskiy V.O., Sasina O.S., Zahoruiko O.D. *Psychohigienic characteristic of the lifestyle and the psychoemotical state of the blind adolescents* 139

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 615.33:577.152.34:616-001.17-008.8-092.9

A.V. Aleksandrova

Kharkiv National Medical University

ASSESTMENT OF INFLUENCE OF SYNTHETIC MATRIX METALLOPROTEINASES INHIBITOR DOXYCYCLINE ON THE TOTAL PROTEOLYTIC ACTIVITY OF BLOOD IN EXPERIMENTAL THERMAL BURNS IN RATS

The effect of synthetic inhibitors of matrix metalloproteinases (MMP) doxycycline on the total proteolytic activity (TPA) in blood in an expiremental thermal ingury in rats has been studied. It is shown that thermal burn without treatment, in experimental rats, accompanied by increased levels of TPA throughout the study period. The use of reference drugs thio-triazoline and methyluracil leads to a reduction of these indicators by the end of the experiment (28-th day). Synthetic MMP inhibitor doxycycline (especially in a dose of 30 mg/kg) was superior to comparative preparations by the ability to normalize TPA level in blood of the thermal damage.

Keywords: *synthetic inhibitors of matrix metalloproteinases, doxycycline, general proteolytic activity.*

Introduction

Despite the all achievements of modern medicine, the treatment of thermal burns represents one of the most complicated specific problems and is relevant not only to the medical but also to the social and economic problem [1, 2]. This is due to the high incidence of burns among all age groups of the population, severe clinical picture with the development of the syndrome of a systemic inflammatory response, metabolic disorders and also the activation of pathological processes in cells [3, 4]. It is known that the burn wound is prone to chronic flow due to the long-term inflammation in the body [5, 6]. Active participants in the regeneration of tissues are MMPs, which play a central role in the metabolism of connective tissue proteins in healthy and damaged organs. It is believed that the main source of MMP in inflammation are neutrophils and macrophages [7], and the excessive activity of proteolytic enzymes in the inflammation zone leads to the prolongation of the pathological process, which prevents the successful healing of the wound, in particular, the burn injury [8]. It is also known that doxycycline is an inhibitor of MPP and is able to suppress excessive proteolytic activity in the treatment of rheumatoid arthritis [9]. We suggested a possible suppressive effect of doxycycline (as a synthetic inhibitor of MMP) on the healing processes of a burn wound, namely, the possible reduction of proteolysis during thermal damage. Therefore, the purpose of our study of the mechanisms of the doxycycline action was to study its effect on the level of GPA under experimental thermal burn.

Materials and methods

Studies were performed on 144 white mongrel mature nonlinear albino rats of both sexes weighing 200–250 g. Experiments were conducted in the laboratory of Department of Pharmacology and Prescription writing (Kharkiv National Medical University (KhNMU), Kharkiv, Ukraine).

On the shaved part of the back thigh under the thiopental anesthesia a thermal burn was caused (A.V. Krivoshapka, T.V. Zvyagintseva, 2010). All experiments were conducted according to the European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other

© *A.V. Aleksandrova, 2018*

scientific purposes (Strasbourg, 1986) and according to the guidelines of the State Expert Center Ministry of Health of Ukraine (Protocol № 9 meeting of the Commission on Ethics and Bioethics KhNMU, 03.12.2014) [10–14].

The animals were divided into 6 groups of 24 individuals in each group. The first group – intact animals, the second (control) – rats with thermal burn without treatment, rats of the third group were administered thiotriazoline at a dose of 30 mg/kg (reference drug), the fourth group – methyluracil at a dose of 0.126 mg/kg (reference drug), the fifth and the sixth group – the synthetic inhibitor of MMP – doxycycline at doses of 2.5 mg/kg and 30 mg/kg, respectively. Preparations were administered orally in starch suspension immediately after thermal exposure and daily during the entire experiment period (28 days). Observations of the healing processes of burn wounds were carried out on the 7th, 14th, 21st and 28th days (six rats in each series). Determination of total proteolytic activity in blood serum and skin homogenates was carried out by the method of K.N. Veremeenko and O.P. Golo-borodko by the amount of cleaved arginine [15]. Statistical processing of the obtained data was carried out by standard statistical methods [16].

Results and discussion

During studying of the TPA level in the blood serum of animals in the control group increasing during the entire experimental period in comparison with intact animals was found. The maximum values in the first 14th days of observation were recorded (table). In these terms, the TPA exceeded the level of intact animals in 2 times (7th day) and 1.8 times (14th day).

Under the influence of a synthetic inhibitor of MMP doxycycline at a dose of 2.5 mg/kg, a significant decrease of TPA in blood started from the 14th day after the burn (at this time, the TPA decreased by 19.7% compared to thiotriazoline), and continued to decrease progressively by 21 day (18.0% below the control). By the end of the experiment (on the 28th day), the TPA in the blood did not exceed the indices of intact animals.

Doxycycline (in a dose of 30 mg/kg) showed more pronounced efficacy, which was confirmed by a decreasing of the TPA level in the serum on the 7th day (by 9.0% compared to the control). On the 14th day, the decline of this indicator continued (by 21.0% in comparison with the control and by 21.3% in comparison with thiotriazoline). It should be noted that only in this group of animals, by the 21st day, the parameters of the TPA were reduced to the level of physiological fluctuations, i. e. authentically not differing from similar indices of intact rats. The tendency to decrease was also maintained at the 28th day.

Conclusions

1. A thermal burn in rats in an experiment that occurs without treatment is accompanied by an excessive increase of the total proteolytic activity level in the blood serum.

2. The use of thiotriazoline and methyluracil leads to normalization of the total proteolytic activity parameters by the end of the experiment (on 28th day).

3. The synthetic matrix metalloproteinases inhibitor doxycycline (especially at a dose of 30 mg/kg) is superior to the action of the reference drugs thiotriazoline and methyluracil by the ability to normalize of the total proteolytic activity level in the serum of the thermal damage.

Influence of doxycycline on the TPA level in blood serum (mmol / h·l) of rats with burn wound (n=6)

Group	Time of observation (days)			
	7th	14th	21th	28th
Intact	2,09±0,07			
Burn without treatment, (control)	4,25±0,10 [a]	3,85±0,07 [a]	3,18±0,11 [a]	2,55±0,20 [a]
Thiotriazoline 30 mg/kg	4,04±0,09 [a]	3,70±0,09 [a]	2,84±0,11 [a,b]	2,14±0,04 [b]
Methyluracil, 0,126 mg/kg	3,98±0,08 [a,b]	3,08±0,08 [a,b]	2,70±0,10 [a,b]	2,12±0,09 [b]
Doxycycline, 2,5 mg/kg	4,01±0,09 [a]	3,09±0,17 [a,b,c]	2,61±0,08 [a,b]	2,04±0,14 [b]
Doxycycline, 30 mg/kg	3,87±0,08 [a,b]	3,05±0,13 [a,b,c]	2,50±0,21 [b]	2,08±0,13 [b]

Notes. p<0,05: [a] the reliability of differences in comparison with intact rats; [b] the reliability of differences in comparison with control; [c] the reliability of differences in comparison with thiotriazoline.

Literature

1. *Koc Z.* Burn epidemiology and cost of medication in paediatric burn patients / Z. Koc, Z. Saglam // Burns. – 2012. – Vol. 6, № 38. – P. 813–819.

2. *Ковальчук В.И.* Состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса при термическом ожоге кожи в эксперименте и клинике / В.И. Ковальчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 73–78.

3. *Ellison D.L.* Burns / D.L. Ellison // Crit Care Nurs. Clin. North Am. – 2013. – Vol. 25, № 2 – P. 273–285.

4. *Горожанская Э.Г.* Свободнорадикальное окисление и механизмы антиоксидантной защиты в нормальной клетке и при опухолевых заболеваниях / Э.Г. Горожанская // Клиническая диагностика. – 2010. – № 6. – С. 28–44.

5. *Aleksandrova A.V.* Healing of a burn wound during treatment with a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases doxycycline / A.V. Aleksandrova // International Journal of Applied and Fundamental Research. – 2012. – № 1. – P. 61–62.

6. *Имашева А.К.* Особенности регенераторных процессов кожи при термических ожогах / А.К. Имашева, М.В. Лазько // Фундаментальные исследования. – 2009. – № 5. – С. 22–24.

7. *Blackburn J.S.* Matrix metalloproteinase-1 and thrombin differentially activate gene expression in endothelial cells via PAR-1 and promote angiogenesis / J.S. Blackburn, C.E. Brinckerhoff // Am. J. Pathol. – 2008. – Vol. 173, № 6. – P. 1736–1746.

8. Expression and Roles of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, and TIMP-2 in Allergic Nasal Mucosa / R. Pawankar, S. Mori, C. Ozu et al. // Allergy Asthma Immunol Res. – 2012. – Vol. 4. – P. 231–239.

9. Doxycycline in the treatment of rheumatoid arthritis – a pilot study / W.R. Sreekanth, R. Handa, P. Aggarwal et al. // Assoc. Physicians India. – 2000. – Vol. 48 (8). – P. 804–807.

10. *Гудович М.Я.* Регуляторно-адаптивный статус при снижении фильтрационной функции почек / М.Я. Гудович // Научный журнал КубГАУ. – 2014. – № 101 (07) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://ej.kubagro.ru/2014/07/pdf/161.pdf

11. The Rehberg-Tareeva sample: indications and technique [Electronic resource]. – Access mode: http://www.syl.ru/article/140944/mod_proba-reberga-pokazaniya-i-tehnika-provedeniya].

12. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте: Учебное пособие / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк. – 3-е изд., перераб. и доп. – К.: Высшая школа, 1983. – 383 с.

13. Доклінічні дослідження лікарських засобів / за ред. О.В. Стефанова. – Київ: Авіценна, 2001. – 528 с.

14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European, Strasbourg. – 1986. – № 123. – 51 p.

15. *Веремеенко К.Н.* Определение суммарной протеолитической активности / К.Н. Веремеенко О.П. Голобородько // Протеолиз в норме и при патологии. – К.: Здоровье, 1988. – С. 164–165.

16. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

References

1. Koc Z., Saglam Z. (2012). Burn epidemiology and cost of medication in paediatric burn patients. *Burns*. 6, 38: 813–819.

2. Kovalchuk V.I. (2015). Sostoianiie prooksidantno-antioksidantnoho balansa pri termicheskom ozhohe kozhi v eksperimente i klinike [Condition of prooxidant-antioxidant balance during thermal skin burn in experiment and clinic]. *Zhurnal Grodnenskoho gosudarstvennoho meditsinskoho universiteta – Journal of Grodno State Medical University*. 1: 73–78. [in Russian].

3. Ellison D.L. (2013). Burns. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am*. 25 (2): 273–285.

4. Gorozhanskaya E.G. (2010). Svobodnoradikalnoie okisleniie i mekhanizmy antioksidantnoi zaschity v normalnoi kletke i pri opukholevykh zabolevaniiakh [Free radical oxidation and mechanisms of antioxidant protection in a normal cell and in tumor diseases]. *Klinicheskaia diagnostika – Clinical diagnosis*. 6: 28–44. [in Russian].

5. Aleksandrova A.V. (2012). Healing of a burn wound during treatment with a synthetic inhibitor of matrix metalloproteinases doxycycline. *International Journal of Applied and Fundamental Research.* 1: 61–62.

6. Imasheva A.K., Lazko M.V. (2009). Osobennosti reheneratornyhk processov kozhi pri termicheskikh ozhohah [Features of regenerative processes of the skin during thermal burns]. *Fundamentalnyie issledovaniia – Basic research.* 5: 22–44. [in Russian].

7. Blackburn J.S., Brinckerhoff C.E. (2008). Matrix metalloproteinase-1 and thrombin differentially activate gene expression in endothelial cells via PAR-1 and promote angiogenesis. *Am. J. Pathol.* 173 (6): 1736–1746.

8. Pawankar R., Mori S., Ozu C., M.N. Nonaka, T. Yagi, K. Okubo (2012). Expression and Roles of MMP-2, MMP-9, MMP-13, TIMP-1, and TIMP-2 in Allergic Nasal Mucosa. *Allergy Asthma Immunol Res*. 4: 231–239.

9. Sreekanth W.R., Handa R., Wali J.P., Aggarwal P., Dwiwedi S.N. (2000). Doxycycline in the treatment of rheumatoid arthritis – a pilot study. *Assoc. Physicians India.* 48 (8): 804–807.

10. Gudovich M.Ya. (2014). Rehuliatorno-adaptivnyi status pri snizhenii filtratsionnoi funktsii pochek [Regulatory-adaptive status while reducing filtration renal function] [Electronic resource]. Access mode: http://ej.kubagro.ru/2014/07/pdf/161.pdf [in Russian].

11. The Rehberg-Tareeva sample: indications and technique of [Electronic resource]. Access mode: http://www.syl.ru/article/140944/mod_proba-reberga-pokazaniya-i-tehnika-provedeniia]. [in Russian].

12. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zaharina E.A., Zapadnyuk B.V. (2001). Laboratornyie zhivotnyie. Razvedeniie, soderzhaniie, ispolzovaniie v eksperimente [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment]. Kiyev: Vysshaia shkola, 1983: 383 p. [in Russian].

13. Stefanov O.V. (eds.) Doklinichni doslidzhennia likars'kykh zasobiv [Preclinical studies of drugs]. Kyiv: Avitsenna, 2001: 528 p. [in Ukrainian].

14. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes (1986). Council of European, Strasbourg. 123: 51 p.

15. Veremeenko K.N., Goloborodko O.P. (1988). Opredeleniie summarnoi proteoliticheskoi aktivnosti [Determination of total proteolytic activity]. Proteoliz v norme i pri patolohii. Kiiev: Zdorovie: 164–165. [in Russian].

16. Glants S. (1998). Medico-biolohicheskaya statistika [Medical and Biological Statistics]. M.: Praktika: 459 p. [in Russian].

А.В. Александрова

ОЦІНКА ВПЛИВУ СИНТЕТИЧНОГО ІНГІБІТОРА МАТРИЧНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ДОКСИЦИКЛІНУ НА ЗАГАЛЬНУ ПРОТЕОЛІТИЧНУ АКТИВНІСТЬ КРОВІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТЕРМІЧНОМУ ОПІКУ ЩУРІВ

Вивчено вплив синтетичного інгібітора матричних металопротеїназ доксицикліну на загальну протеолітичну активність в крові при експериментальному термічному опіку у щурів в експерименті. Показано, що у експериментальних щурів термічний опік без лікування супроводжується підвищенням рівня загальної протеолітичної активності протягом усього періоду досліджень. Застосування препаратів порівняння тіотриазоліну та метилурацилу призводить до зниження активності цього показника до кінця експерименту (на 28-му добу). Інгібітор матричних металопротеїназ доксициклін проявляє високий антипротеазний ефект, особливо в дозі 30 мг/кг, що перевищує референтні препарати.

Ключові слова: *синтетичний інгібітор матричних металопротеїназ, доксициклін, загальна протеолітична активність.*

А.В. Александрова

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ СИНТЕТИЧЕСКОГО ИНГИБИТОРА МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ДОКСИЦИКЛИНА НА ОБЩУЮ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТЕРМИЧЕСКОМ ОЖОГЕ У КРЫС

Изучено влияние синтетического ингибитора матричных металлопротеиназ доксициклина на общую протеолитическую активность в крови при экспериментальном термическом ожоге у крыс в эксперименте. Показано, что термический ожог без лечения у экспериментальных крыс сопровождается повышением уровня общей протеолитической активности на протяжении всего периода исследований. Применение препаратов сравнения тиотриазолина и метилурацила приводит к снижению активности этого показателя к концу эксперимента (на 28-е сутки). Ингибитор матричных металлопротеиназ доксициклин проявляет высокий антипротеазный эффект, особенно в дозе 30 мг/кг, превышающий референтные препараты.

Ключевые слова: *синтетический ингибитор матричных металлопротеиназ, доксициклин, общая протеолитическая активность.*

Надійшла до редакції 24.01.18

Контактна інформація

Александрова Аліна В'ячеславівна – кандидат медичних наук, старший викладач кафедри фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380989223909.

E-mail: aleksandrova.av.18@gmail.com.

УДК 618.14-006.66-085.832.9.001.57:599.323.4

О.І. Дронов, Д.І. Хоменко, Є.С. Козачук

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

ПОТЕНЦІЮВАННЯ ЛОКАЛЬНОЇ КРІОДІЇ ДИСТИЛЬОВАНОЮ H_2O НА МОДЕЛІ БЕЗПОРОДНИХ ЩУРІВ З ПЕРЕВИТОЮ КАРЦИНОМОЮ ГЕРЕНА ЗА УМОВ ЗБЕРЕЖЕНОГО КРОВОТОКУ (*IN VIVO*)

В процесі локального кріовпливу на моделі перевитої карциноми Герена у білих безпородних щурів масою 110–140 г за умов збереження інтратуморального кровотоку оцінювали динаміку змін температури в пухлині на дискретних глибинах (3, 8, 13 та 18 мм) без і з потенціюванням дистильованою H_2O. На 10-ту – 12-ту добу після перевивання було сформовано групи дослідних тварин: контрольну (n=6) та основну (n=25). Кріодеструкцію виконували кріоаплікатором діаметром 20 мм подвійним циклом з часом експозиції періоду заморозки кожного циклу 5 хв та наступним спонтанним відтаванням. Динаміку змін температури в пухлині на дискретних глибинах визначали за допомогою комплексу вимірювального інтраопераційного термопарного чотириканального (КВІТ-4), дослідний екземпляр якого був розроблений спільно з ТОВ НВФ «Пульс». Введення в пухлину дистильованої H_2O за 5 хв до початку локального кріовпливу на експериментальній моделі перевитої карциноми Герена у безпородних щурів за умов збереженого інтратуморального кровотоку чинить потенціюючий ефект, який проявляється в досягненні показників середньої температури в діапазоні мінусових значень на всіх дослідних глибинах.

Ключові слова: *локальна кріодія, локальний кріовплив, дистильована вода, потенціювання кріодеструкції, карцинома Герена, комплекс вимірювальний інтраопераційний термопарний (КВІТ-4).*

Актуальність

Механізм кріодеструкції біологічної тканини представляє собою процес складних фізико-хімічних і біологічних змін у клітинах і тканинних елементах, що впливають на їх структуру та функцію, спричинюючи їх пошкодження [1]. На сьогоднішній день вичерпного пояснення, єдиної думки про механізм кріодеструкції пухлинних клітин не існує [2]. Численною кількістю вчених запропоновано ряд гіпотез, в основі яких лежать фундаментальні експериментальні дослідження, більшість з яких було виконано ще в другій половині XX ст. [3, 4].

До основного механізму первинного ушкодження клітин ряд вчених відносить процес утворення кристалів льоду в біологічній тканині [5, 6].

Процес кристалоутворення залежить від швидкості охолодження та наступного відтавання. Під час локальної кріодії утворення кристалів льоду розпочинається спочатку в міжклітинному просторі, тому що протективні властивості біліпідного шару мембрани клітин не дають можливості розпочатись інтрацелюлярному процесу кристалоутворення [7]. Збільшення об'єму кристалів льоду в міжклітинному просторі спричинює зростання концентрації електролітів у міжклітинній рідині, де лід ще не утворився. Це викликає появу градієнта осмотичного тиску на рівні клітинної мембрани, що призводить до виходу води з клітини. Якщо швидкість охолодження є малою, вода встигає вийти з клітини, внаслідок чого вона дегідратується. При подальшому охолодженні внаслідок зневоднення в протоплазмі даних клітин не можуть утворитися кристали льоду. Якщо швидкість заморожування є високою, вода не встигає достат-

© О.І. Дронов, Д.І. Хоменко, Є.С. Козачук, 2018

ньо швидко виходити з клітин. Внаслідок цього на фоні утворення кристалів льоду в міжклітинному просторі розпочинається внутрішньоклітинна кристалізація. Пошкодження клітин продовжується на етапі відтавання. Деструкція клітин проходить при цьому не менш інтенсивно, ніж при заморожуванні, бо при відігріванні розвивається «рекристалізація» кристалів інтрацелюлярного льоду [8]. При повільному відтаванні дрібні кристали інтрацелюлярного льоду продовжують зростати. Чим довше триває час відтавання, тим більшими стають кристали інтрацелюлярного льоду внаслідок процесу рекристалізації, що веде до пошкодження клітинної мембрани та її ядра [9].

Розуміння механізмів кріодеструкції тканин дало змогу розробити принципи кріохірургії, при дотриманні яких можливо досягти найкращого ефекту локальної кріодії: активне швидке заморожування, пасивне повільне спонтанне відтавання, повторення циклів кріодії «заморожування-відтавання» [10]. Однак навіть при дотриманні вказаних принципів часто не вдається досягти повної загибелі клітин в заданому об'ємі патологічної ділянки тканини [2, 11, 12]. Актуальними залишаються пошук і розробка ефективного методу потенціювання локального кріовпливу на біологічну тканину.

Основний вплив на показник теплофізичних властивостей тканини визначає її компонентний склад і, в першу чергу, вміст води: чим її більше в тканині, тим ближче значення теплофізичних властивостей тканини до теплофізичних властивостей води та льоду [13].

Оскільки мішенню при кріодеструкції є саме вода, то найбільше холодове пошкодження реалізується в тканинах зі значним її вмістом.

Отримані нами результати I [14], II [15] та III [16] етапу експериментальної частини дослідження *in vitro*, що виконувалось у 2016 р. на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, дозволили висунути гіпотезу, що введення дистильованої H_2O в біологічну тканину, в тому числі пухлинну, за 5 хв до початку локального кріовпливу може посилювати (потенціювати) процес кріодеструкції за рахунок ефекту гідратації клітин як наслідку їх осмотичного набряку. Необхідним було проведення наступного, IV етапу експериментальної частини дослідження *in vitro*.

Мета дослідження – під час процесу локального кріовпливу на моделі перевитої карциноми Герена у безпородних щурів за умов збереження інтратуморального кровотоку оцінити динаміку змін температури в пухлині на дискретних глибинах (3, 8, 13 та 18 мм) без та з потенціюванням дистильованою H_2O і провести порівняльний аналіз отриманих даних.

Матеріал і методи

Дослідження виконувались кафедрою загальної хірургії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця на базі Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України в 2016 р. В якості експериментальної моделі було обрано карциному Герена, перевиту білим безпородним щурам. Пухлинний штам карциноми Герена було отримано з клітинного банку ліній з тканин людини та тварин Інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького. Було використано 40 білих безпородних щурів-самок масою 110–140 г, взятих з акредитованого віварію ННЦ «Інститут біології» Київського національного університету ім. Тараса Шевченка.

Всі щури утримувались в однакових умовах зі стандартним раціоном харчування і природним циклом освітлення день/ніч. Карциному Герена прищеплювали щурам за стандартною методикою шляхом підшкірного введення 0,5 мл 20%-вої суспензії пухлинних клітин у бік біля задньої лапки. Важливим критерієм включення в дослідження щурів була висота пухлини, яка мала складати до 12-ї доби після перевивання не менше 20 мм, що дозволяло проводити термометрію в пухлині розробленим нами комплексом вимірювальним термопарним чотириканальним (КВІТ-4), бо IV термопара комплексу дає змогу отримувати температурні дані в найбільш віддаленій точці від поверхні кріоаплікатора – на глибині 18 мм.

До моменту формування дослідних груп з дослідження було виключено 22,5% (n=9) піддослідних тварин. Причини виключення: 1) негативне перевивання (n=3); 2) висота пухлини до 12-ї доби від моменту перевивання менше 20 мм (n=4); 3) ріст пухлини химерної форми та місце її локалізації, відмінне від запланованого, що унеможливлювало стандартизований підхід до проведення локального кріовпливу з термометрією (n=2).

Отже, із 40 щурів, яким виконувалось перевивання карциноми Герена, кількість позитивних перевивань склала 92,5% (n=37). Із числа 37 дослідних тварин, у яких було констатовано позитивний ефект перевивання в 89,2% випадків (n=33), висота пухлини до 12-ї доби після перевивання становила не менше 20 мм.

В дослідження було включено 31 дослідну тварину. На 10-ту – 12-ту добу після перевивання формували дослідні групи таким чином, щоб не було статистично значущої різниці між середньою масою щурів, середнім об'ємом та висотою пухлини в кожній з груп (табл. 1).

Таким чином, було сформовано дві групи дослідних тварин: контрольна – 6 щурів з перевитою карциномою Герена без будь-якого впливу на пухлину; основна група – 25 щурів, яких поділено на три підгрупи: А – 7 щурів, у пухлину яких вводили лише дистильовану воду; В – 8 щурів, яким проводилась локальна кріодія на пухлину подвійним циклом; С – 10 щурів: в пухлину карциноми Герена вводили дистильовану воду та через 5 хв проводили два цикли локальної кріодії.

Штангенциркулем з 10-ї по 12-ту добу після перевивання вимірювали довжину, ширину та висоту пухлини. Об'єм пухлини (V, см^3) визначали за формулою

$$V_П=(a\cdot b\cdot c)\cdot 0{,}52,$$

де $V_П$ – об'єм пухлини, см^3; a – довжина пухлини; b – ширина пухлини; c – висота (глибина) пухлини; 0,52 – стала (коефіцієнт Хігедіуса) [17].

Не виявлено статистично значущої різниці між контрольною групою та підгрупами А, В, С основної групи за показниками маси щурів, висоти та об'єму пухлини ($p>0,05$). Групи є репрезентативними та відрізняються лише за механізмом впливу на пухлину.

Динаміку змін температури в пухлині на дискретних глибинах 3, 8, 13 та 18 мм від робочої поверхні кріоаплікатора визначали за допомогою КВІТ-4 (рис. 1, *а*), дослідний екземпляр якого було розроблено в 2015 р. спільно кафедрою загальної хірургії № 1 та ТОВ НВФ «Пульс» [18]. Процес низькотемпературного локального кріовпливу здійснювали універсальною кріохірургічною установкою «Кріо-Пульс» (рис. 1, *b*) (рік випуску 2005, ТУ У 33.1-21577956-001-2001, клас І, тип В).

Таблиця 1. Середні значення показників маси щурів, висоти і об'єму пухлини та їх похибка в контрольній та основній групах та в підгрупах

Показник	Групи тварин (n=31)				p
	Контрольна (n=6)	Основна (n=25)			
		підгрупи			
		А (n=7)	В (n=8)	С (n=10)	
Кількість тварин, %	19,4%	22,6 %	25,8%	32,5%	
Маса тварин, г	125,2±2,4	125,6±2,2	128,4±1,8	123±2,3	0,351
Висота пухлини, мм	20,8±0,5	21,6±0,6	21,6±0,4	21,9±0,3	0,408
Об'єм пухлини, см	10,3±0,5	9,7±0,4	11,1±0,5	11,1±0,4	0,124

а *б*

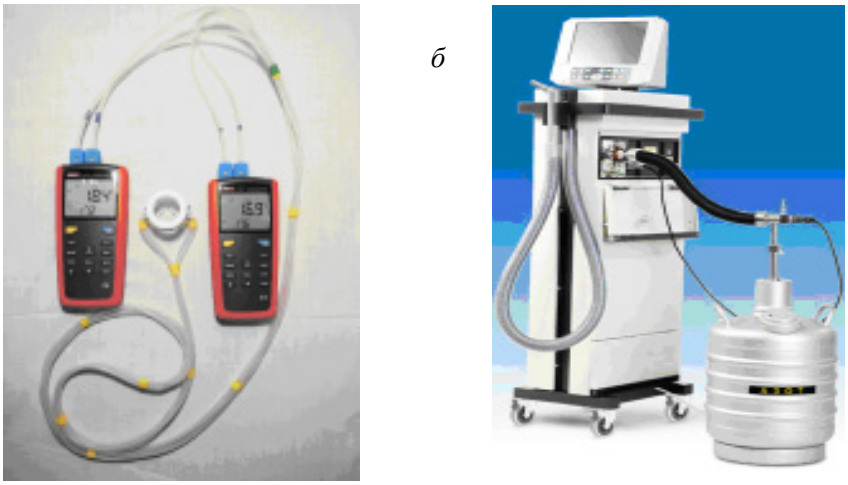


Рис. 1. Комплекс вимірювальний інтраопераційний термопарний чотириканальний (КВІТ-4) (*а*); універсальна кріохірургічна установка «Кріо-Пульс» (*б*)

Застосовували кріоаплікатор з діаметром робочої поверхні 20 мм та температурою –180 °С, час експозиції кріовпливу складав 5 хв. Кріодеструкцію виконували подвійним циклом з наступним спонтанним відтаванням після завершення 5-ї хвилини кріовпливу кожного циклу заморозки як в поєднанні з кріопотенціюванням дистильованою водою, так і за його відсутності. За дистильовану воду йому служила стерильна «Вода для ін'єкцій», яка виготовляється шляхом обов'язкової дистиляції ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»» (м. Київ) та внесена в Державну фармакопею України [19].

До кріоаплікатора щільно фіксували тримач термопар КВІТ-4. Кріозонд фіксували в штативі таким чином, щоб усі чотири термопари (3, 8, 13 та 18 мм) КВІТ-4 були введені під кутом 90° (по відношенню до передньої поверхні) пухлини (рис 2, *а*, *б*). Забезпечували щільний контакт робочої поверхні кріоаплікатора з поверхнею пухлини.

Експеримент носив гострий характер. Після видалення пухлини в контрольній та основній групах щурів виконували евтаназію тварин з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986). Видалену пухлину поміщали в ємність з 10%-вим розчином формаліну для подальшого дослідження морфологічних змін. Результати термометрії наведені в табл. 2 та 3, а графічне зображення динаміки змін температури по показниках термопари Т1, Т2, Т3 та Т4 КВІТ-4 представлено у вигляді термограм на рис. 3–6.

Нульову гіпотезу про рівність змінних відкидали при $p<0,05$. Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення

В доступній вітчизняній та іноземній літературі відсутні дані про спосіб розрахунку об'єму розчину дистильованої води, який необхідно ввести в солідну пухлину з метою потенціювання локальної кріодії при кріодеструкції чи кріофіксації, та в подальшому застосовувати в клінічній практиці.

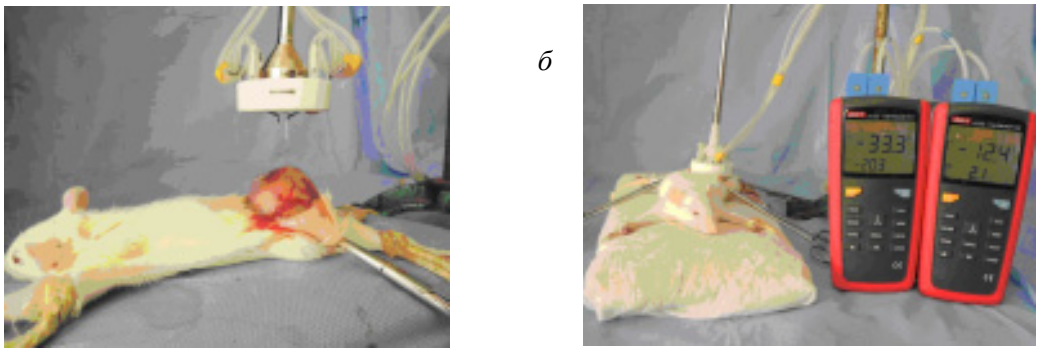


Рис. 2. Етап встановлення чотирьох термопар КВІТ-4 в солідну пухлину дослідного щура (*а*); загальний вигляд процесу локальної кріодії перевитої карциноми Герена дослідного щура апаратом «Кріо-Пульс» з інтраопераційним вимірюванням температури на дискретних глибинах (3, 8, 13 та 18 мм) КВІТ-4 (*б*)

Таблиця 2. Динаміка зниження температур під час локальної кріодії подвійним циклом (один цикл – 5 хв) зі спонтанним відтаванням на дискретних глибинах в пухлині карциноми Герена щурів підгрупи С (in vivo) на глибині 3, 8, 13 та 18 мм від робочої поверхні кріоаплікатора діам. 20 мм по показниках термопар Т1, Т2, Т3 та Т4 КВІТ-4 у вигляді середнього значення (M) та похибки середнього (SEM)

Цикл заморозки	Номер термопари	Хвилинна кріодеструкція					
		0	1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та
Перший	Т1 (3 мм)	37,1(0,05)	1,1(0,75)	-8,4(0,4)	-22,1(0,4)	-30,8(0,4)	-36,6(0,7)
	Т2 (8 мм)	37,4(0,1)	16,8(1,1)	11,5(0,9)	5,3(0,5)	-4,6(0,8)	-7,2(1,0)
	Т3 (13 мм)	37,5(0,1)	24,7(0,8)	18,0(1,2)	13,4(0,8)	4,3(0,9)	1,0(0,5)
	Т4 (18 мм)	38,5(0,3)	31,4(0,9)	24,8(0,7)	17,9(0,25)	10,3(0,4)	7,1(1,0)
Другий	Т1 (3 мм)	2,8(0,8)	-19,4(0,3)	-25,5(1,1)	-34,0(1,3)	-42,0(0,7)	-45,1(0,9)
	Т2 (8 мм)	1,0(0,4)	-6,7(1,3)	-9,2(1,4)	-12,4(2,1)	-14,6(2,6)	-17,5(3,0)
	Т3 (13 мм)	2,0(0,5)	-2,0(0,7)	-3,8(0,8)	5,6(1,0)	-7,1(1,2)	-8,7(1,4)
	Т4 (18 мм)	8(0,75)	1,0(0,4)	-0,1(0,5)	-1,5(0,45)	-2,3(0,5)	-2,6(0,6)

Таблиця 3. Динаміка зниження температур під час локальної кріодії подвійним циклом (один цикл – 5 хв) зі спонтанним відтаванням на дискретних глибинах в пухлині карциноми Герена щурів підгрупи В (in vivo) на глибині 3, 8, 13 та 18 мм від робочої поверхні кріоаплікатора діам. 20 мм по показниках термопар Т1, Т2, Т3 та Т4 КВІТ-4 у вигляді середнього значення (М) та похибки середнього (SEM)

Цикл заморозки	Номер термопари	Хвилинна кріодеструкція					
		0	1-ша	2-га	3-тя	4-та	5-та
Перший	Т1 (3 мм)	37,1(0,06)	-15,8(0,6)	-25,0(0,7)	-35,2(0,9)	-45,9(1,1)	-52,0(0,7)
	Т2 (8 мм)	37,6(0,1)	-1,6(1,4)	-10,5(1,0)	-16,8(1,4)	-24,5(1,1)	-31,3(0,9)
	Т3 (13 мм)	38,2(0,3)	4,3(1,5)	-1,7(1,4)	-7,4(1,5)	-12,2(1,4)	-20,0(1,6)
	Т4 (18 мм)	38,8(0,3)	12,5(1,5)	6,2(1,2)	0,1(0,8)	-4,3(0,5)	-8,1(0,9)
Другий	Т1 (3 мм)	1,0(0,1)	-31,5(0,6)	-62,2(1,3)	-79,4(1,3)	-93,7(1,1)	-111,4(2,1)
	Т2 (8 мм)	0,3(0,1)	-22,7(1,2)	-38,4(1,2)	-49,2(1,0)	-66,4(1,6)	-79,3(1,9)
	Т3 (13 мм)	0,4(0,1)	-11,4(0,7)	-23,1(0,9)	-34,3(1,5)	-44,5(1,0)	-62,9(2,0)
	Т4 (18 мм)	2,4(0,5)	-6,3(0,5)	-11,7(0,7)	-17,4(0,7)	-20,5(1,2)	-22,5(1,3)

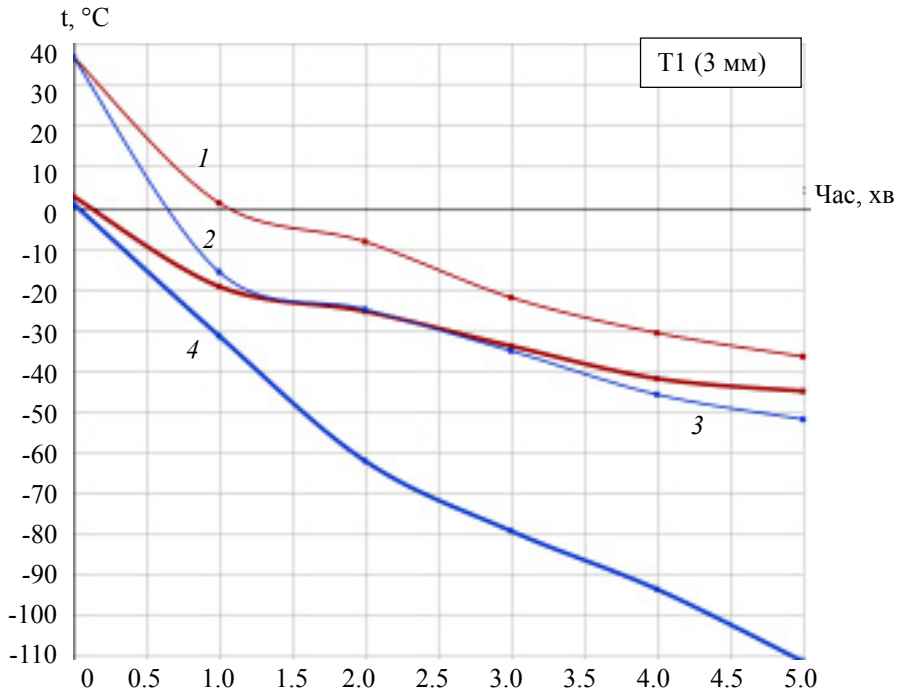


Рис. 3. Динаміка зниження температури по показнику термопари Т1 на глибині 3 мм від поверхні кріоаплікатора в пухлині карциноми Герена (*in vivo*) подвійним циклом заморозки: *1*, *2* – криві динаміки зниження температур без кріопотенціювання, перший та другий цикли заморозки відповідно; *3*, *4* – криві динаміки зниження температур з потенціюванням дистильованою водою, перший та другий цикли заморозки відповідно

Для розробки формули розрахунку об'єму розчину дистильованої води нами проаналізовані результати дослідження в підгрупі А та С на 17 солідних пухлинах перевитої карциноми Герена основної групи щурів.

Після введення щура в наркоз розсікали шкіру над пухлиною, останню виділяли по передньобокових поверхнях зі збереженням цілісності капсули.

Для введення дистильованої води в пухлину застосовували звичайну голку для підшкірних ін'єкцій довжиною 20 мм і діаметром 0,6 мм. Визначали вентрально-дорзальну вісь пухлини та її умовний центр, через який і здійснювали проведення голки в напрямку до її дорзальної поверхні. Голку вводили в пухлину на глибину 19 мм від її вентральної поверхні. Перед початком введення дистильованої води в пухлину виконували часткову аспірацію шляхом зворотної тракції поршня шприца з метою уникнення потрапляння розчину безпосередньо в судинне русло. У ви-

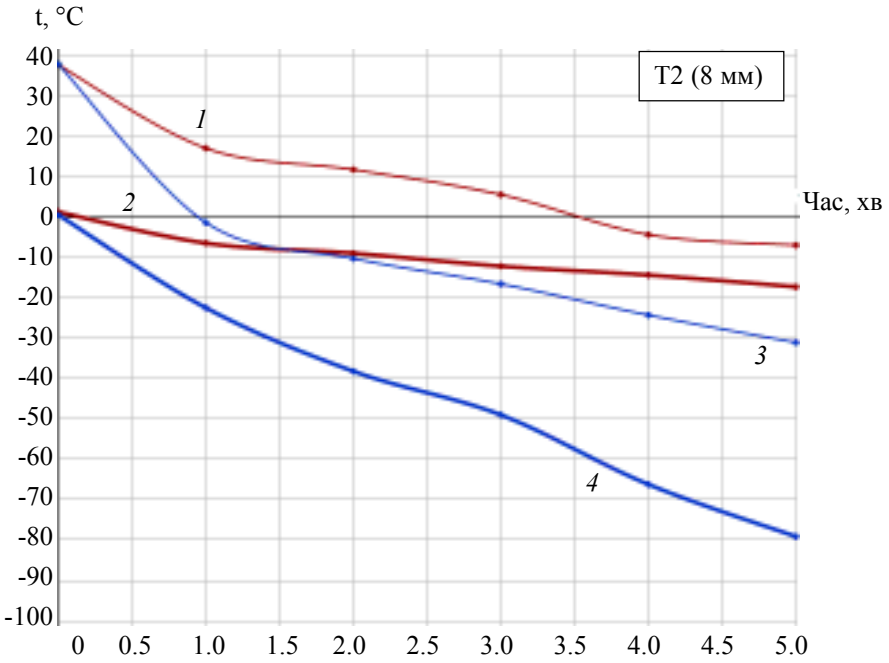


Рис. 4. Динаміка зниження температури по показнику термопари Т2 на глибині 8 мм від поверхні кріоаплікатора в пухлині карциноми Герена (*in vivo*) подвійним циклом заморозки: *1, 2* – криві динаміки зниження температур без кріопотенціювання, перший та другий цикли заморозки відповідно; *3*, *4* – криві динаміки зниження температур з потенціюванням дистильованою водою, перший та другий цикли заморозки відповідно

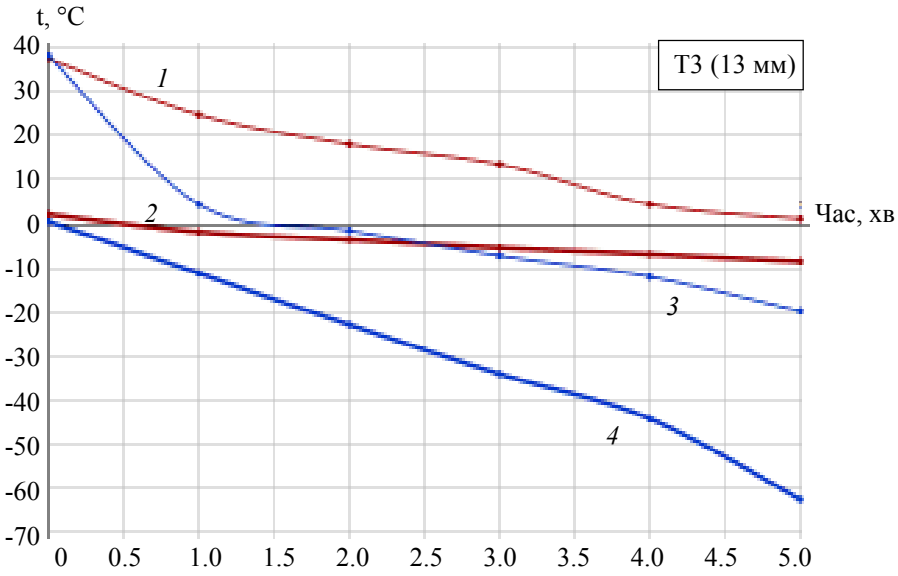


Рис. 5. Динаміка зниження температури по показнику термопари Т3 на глибині 13 мм від поверхні кріоаплікатора в пухлині карциноми Герена (*in vivo*) подвійним циклом заморозки: *1*, *2* – криві динаміки зниження температур без кріопотенціювання, перший та другий цикли заморозки відповідно; *3*, *4* – криві динаміки зниження температур з потенціюванням дистильованою водою, перший та другий цикли заморозки відповідно

падку відсутності крові в шприці оцінювали локалізацію голки як таку, що знаходиться в інтерстиціальному просторі пухлини, поза просвітом судинної стінки, що давало право розпочинати введення дистильованої води. Повільно протягом 5 хв в пухлину вводили максимально можливий об'єм дистильованої води, виконуючи одночасно тракцію голки в товщі пухлини по вентрально-дорзальній осі до її передньої поверхні. Якщо розчин починав масивно затікати за контури капсули пухлини в операційну рану або витікати з місця

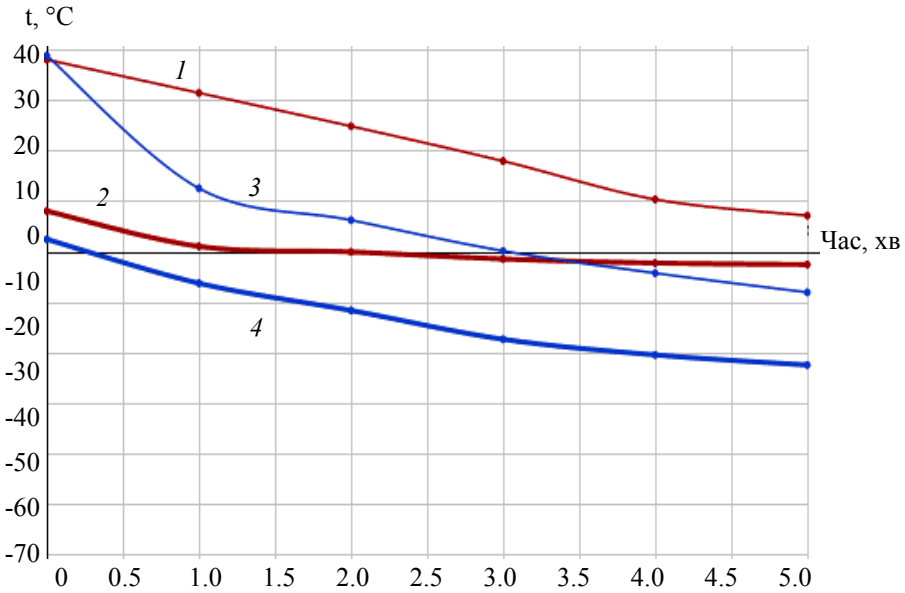


Рис. 6. Динаміка зниження температури по показнику термопари Т4 на глибині 18 мм від поверхні кріоаплікатора в пухлині карциноми Герена (*in vivo*) подвійним циклом заморозки: *1, 2* – криві динаміки зниження температур без кріопотенціювання, перший та другий цикли заморозки відповідно); *3, 4* – криві динаміки зниження температур з потенціюванням дистильованою водою, перший та другий цикли заморозки відповідно

пункції, припиняли введення та фіксували об'єм розчину, який було введено.

Середній об'єм пухлини ($V_П$, см^3) дослідних тварин (n=17) підгруп А та С становив 10,54 см^3 (95% ВІ: 9,86–11,21). Середній об'єм дистильованої води ($V_{ДВ}$, мл^3), введеної в пухлину, склав 4,0 мл^3 (95% ВІ: 3,7–4,2). При порівнянні середніх значень $V_П$ та $V_{ДВ}$ виявлено достовірну різницю на рівні значущості p<0,001. У відсотковому співвідношенні в експерименті на моделі карциноми Герена білих безпородних щурів максимальний середній $V_{ДВ}$, що був введений в солідну пухлину, склав 38% від $V_П$. Отже, можна вивести коефіцієнт (К), який становить 3,8, та застосувати останній у формулі розрахунку об'єму дистильованої води, необхідного для введення в солідну пухлину з метою потенціювання процесу локальної кріодії (кріофіксації, кріодеструкції).

Таким чином, з метою введення в солідну пухлину дистильованої води необхідний її об'єм можна розраховувати за наступною розробленою формулою

$$V_{ДВ} = V_П \cdot 0{,}38,$$

де $V_{ДВ}$ – об'єм дистильованої води, мл^3; $V_П$ – об'єм пухлини, см^3; 0,38 – коефіцієнт (К), що визначений експериментально.

При порівнянні значень середньої температури в пухлині карциноми Герена на дискретних глибинах (3, 8, 13 та 18 мм) по показниках термопар Т1–Т4 КВІТ-4 під час локальної кріодії починаючи з 1-ї та до 5-ї хв включно досягались достовірно нижчі показники температур в підгрупі С (n=10) під час як першого, так і другого періоду заморозки в порівнянні з підгрупою В (n=8) на рівні значущості p<0,001.

Висновок

Введення в пухлину дистильованої H_2O за 5 хв до початку локального кріовпливу на експериментальній моделі перевитої карциноми Герена у безпородних щурів за умов збереженого інтратуморального кровотоку чинить потенціюючий ефект, який проявляється в досягненні показників середньої температури в діапазоні мінусових значень на всіх дослідних глибинах (3, 8, 13, 18 мм) по показниках термопар Т1–Т4 КВІТ-4.

Висловлюємо подяку академіку НАН України В.Ф. Чехуну та адміністрації Інституту експериментальної патології, онкології і радіобіології НАН України ім. Р.Є. Кавецького НАН України за надану можливість проведення експериментальної частини дослідження на базі інституту.

Література

1. *Gage A.A.* Mechanisms of tissue injury in cryosurgery / A.A. Gage, J. Baust // Cryobiology. – 1998. – № 37 (3). – P. 171–186.

2. Механизм разрушения биологических тканей при локальной криодеструкции / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, М.А. Костылев и др. // Вестник Российской академии естественных наук. – 2012. – № 1. – С. 68–77.

3. *Кандель Э.И.* Криохирургия / Э.И. Кандель. – Москва: Медицина, 1974. – 234 с.

4. *Mazur P.* Freezing of living cells: Mechanisms and implications // Am. J. Physiol. – 1984. – № 247. – P. 125–142.

5. *Hoffmann N.E.* The cryobiology of cryosurgical injury / N.E. Hoffmann, J.C. Bischof // Urology. – 2002. – № 60 (2 Suppl 1). – P. 40–49.

6. *Kecheng Xu.* Modern cryosurgery for cancer / Xu Kecheng, Korpan Nikolai, Niu Lizhi // World Scientific. – 2012. – 940 p.

7. *Chu K.F.* Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy / K.F. Chu, D.E. Dupuy // Nature Reviews Cancer. – 2014. – № 14. – P. 199–208.

8. *Kandel E.I.* Functional and stereotactic neurosurgery / E.I. Kandel. – New York: Springer, 1989. – P. 694.

9. Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery / A.A. Gage, K. Guest, M. Montes et al. // J. Cryobiology. – 1985. – № 22 (2). – P. 175–182.

10. *Трушина В.А.* Влияние различных температурно-временных режимов криовоздействия на опухоли в эксперименте : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.14 / Трушина Валентина Анатольевна. – Киев, 1984. – 167 с.

11. Концепция первичного повреждения биотканей при локальном криовоздействии / В.В. Шафранов, Е.Н. Борхунова, А.В. Таганов и др. // Медицинский альманах. – 2010. – № 2 (11). – С. 289–292.

12. *Самедов В.Х.* Криохирургия с локальной СВЧ-гипертермией в лечении больных раком слизистой оболочки полости рта / В.Х. Самедов, В.Д. Захарычев, О.А. Мосин // Клиническая онкология. – 2013. – № 2 (10). – С. 98–100.

13. *Цыганов Д.И.* Теоретические и экспериментальные основы создания криохирургической аппаратуры и медицинских технологий ее применения: дис. ... докт. техн. наук : 05.11.17 / Цыганов Дмитрий Игоревич. – Москва, 1994. – 315 с.

14. *Хоменко Д.І.* Результати дослідження процесу локальної кріодії на експериментальних моделях розчинів 36% NACL, дистильованої H_2O та 0,9% NaCl та перспективи їх застосування при проведенні кріофіксації солідних пухлин підшлункової залози / Д.І. Хоменко, Н.Ю. Лук'янова, Є.С.Козачук // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : матеріали підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю ТДМУ (Тернопіль, 14 червня 2017 р.) / Тернопільский державний мед. ун-т ім. І.Я. Горбачевського. – Тернопіль : ТДМУ, 2017. – С. 182–184.

15. Результати дослідження морфологічних змін клітин карциноми Герена в залежності від часу експозиції в розчині дистильованої H_2O / Д.І. Хоменко, Н.Ю. Лук'янова, М.М. Оношко, Є.С. Козачук // Матеріали 40-ї ювілейної науково-практичної конференції молодих вчених НМАПО ім. П.Л. Шупика з міжнародною участю, присвяченої Дню науки (м. Київ, 18 травня 2017 р.). – Київ, 2017. – С. 91–93.

16. Температурні показники після кріовпливу, потенційованого дистильованою водою, на експериментальній моделі печінки свині за умов відсутності спланхнічного кровотоку / О.І. Дронов, Д.І. Хоменко, П.П. Бакунець, В.В. Тетеріна // Проблемы криобиологии и криомедицины. – 2017. – Т. 27, № 4. – С. 348–355.

17. A mathematical model for tumor volume evaliation using two-dimensions / J.P. Feldman, R. Goldwasser, S. Mark et al. // JAQM. – 2009. – Vol. 4, № 4. – P. 456.

18. Патент № 116730, UA, 9 МПК A 61 B 18/02. Комплекс вимірювальний інтраопераційний термопарний чотириканальний (КВІТ-4) / Дронов О.І., Хоменко Д.І., Лещенко В.М. та ін.; заявник та патентовласник Дронов О.І. (UA). – № a201603076; заявл. 25.03.16; опубл. 12.06.17. Бюл. № 11.

19. Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. – Т. 2. – 724 с.

References

1. Gage A.A., Baust J. (1998). Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. Cryobiology. 37 (3): 171–186.

2. Shafranov V.V., Borkhunova Ye.N., Kostyliev M.A., Tsyhanov D.I., Torba A.M., Tahanov A.V. et al. (2012). Mekhanizm razrusheniia biolohicheskikh tkanei pri lokalnoi kriodestruktsii [Mechanism of destruction of biological tissues during local cryodestruction]. Vestnik Rossiiskoi akademii yestestvettykh nauk – Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences. 1: 68–77 [in Russian].

3. Kandel E.I. (1974). Kriokhirurhiia [Cryosurgery]. – Moskow: Medytsyna, 234 pp.

4. Mazur P. (1984). Freezing of living cells: Mechanisms and implications. Am. J. Physiol. 247: 125–142.

5. Hoffmann N.E., Hoffmann J.C. (2002). Bischof The cryobiology of cryosurgical injury. Urology. 60 (2 Suppl 1): 40–49.

6. Kecheng Xu, Korpan Nikolai, Niu Lizhi (2012). Modern cryosurgery for cancer. World Scientific. 940 p.

7. Chu K.F., Dupuy D.E. (2014). Thermal ablation of tumours: biological mechanisms and advances in therapy. Nature Reviews Cancer. 14: 199–208.

8. Kandel E.I. (1989). Functional and Stereotactic Neurosurgery. New York: Springer. 694.

9. Gage A.A., Guest K., Montes M., Caruana J.A., Whalen D.A. (1985). Effect of varying freezing and thawing rates in experimental cryosurgery. J. Cryobiology. 22 (2): 175–182.

10. Trushina V.A. (1984). Vliianiie razlichnukh temperaturno-vremennykh rezhimov kriovozdeistviia na opukholi v eksperimente [Influence of different temperature-time regimes of cryoexposure on tumors in experiment]. Candidate'sthesis. Kiev, 167 pp. [in Russian].

11. Shafranov V.V., Borkhunova Ye.N., Tahanov A.V., Tsyhanov D.I., Torba A.M., Mazokhin V.N. et al. (2010). Kontseptsiia pervichnoho povrezhdeniia biotkaney pri lokalnom kriovozdeistvii [The concept of primary damage to tissues during local cryoviation]. Med. Almanakh – Medical almanac. 2 (11): 289–292. [in Russian].

12. Samedov V.Kh., Zakharychev V.D., Mosin O.A. (2013). Kriokhirurhiia s lokalnoi SVCH-hipertermiiei v lechenii bolnykh rakom slizistoi obolochki polosti rta [Cryosurgery with local microwave hyperthermia in the treatment of patients with cancer of the oral mucosa]. Klinicheskaia onkologiia – Clinical Oncology. 2 (10): 98–100. [in Russian].

13. Tsyganov D.I. (1994). Teoreticheskiie I eksperimentalnyie osnovy sozdaniia kriokhiruhicheskoi apparatury i meditsinskoi tehnolohii i yeie primeneniia [Theoretical and experimental basis for the creation of cryosurgical equipment and medical technologies for its application]. Doktor's thesis. Moskow. 315 p. [in Russian].

14. Khomenko D.I., Lukianova N.Yu., Kozachuk Ye.S. (2017). Rezultaty doslidzhennia protsesu lokalnoi kriodii na eksperymentalnych modeliakh rozchuniv 36% NACL, dystylovanoii H_2O ta 0,9% NaCl ta perspektyvy iikh zastosuvannia pry provedenni kriofiksatsii solidnykh pukhlyn pidchlunkovoii zalozy [Results of the local process on experimental models of 36% NACL, distillate H_2O and 0,9% NaCl, that perspectives at the spent puffiness of the puddles]. Zdobutky klinichnoii ta eksperimentalnoii medytsyny: materialy pidsumkovoi naukovo-practychnoi konferentsii, prisviachenoi 60-richchiu TDMU (Ternopil, 14 cherv. 2017 r.) – Achievements of clinical and experimental medicine: materials of the final scientific-practical conference devoted to the 60th anniversary of the TDMU (Ternopil, June 14, 2017). Ternopil: TDMU. 182–184. [in Ukrainian].

15. Khomenko D.I., Lukianova N.Yu., Onoshko M.M., Kozachuk Ye.S. (2017). Rezhultaty doslidzhennia morpholohichnuhk zmin klityn kartsynomy Herena v zalezhnosti vid chasu ekspozytsii v rozhchyni dystyliovanoi H_2O [Results of the study of morphological changes of Guerin's carcinoma cells, depending on the time of exposure in the solution of distilled H_2O]. Materialy 40 yuvileinoi naukovo-praktychnoi konferentsii molodych vchenykh NMAPO im. P.L. Shupika z mizhnarodnoiu uchastiu, prysviachenoi Dniu nauki (m. Kyiv, 18 travnia 2017 r.) – Materials of the 40th Anniversary Scientific-Practical Conference of Young Scientists NMAPO name of P.L. Shupik with international participation devoted to the Day of Science (Kyiv, May 18, 2017). Kyiv. 91–93. [in Ukrainian].

16. Dronov O.I., Khomenko D.I., Bakunets P.P., Teterina V.V. (2017). Temperaturni pokaznyky pislia kriovplyvu, potentsiiovanoho dystyliovanoiu vodoiu, na eksperymentalnii modeli pechinky svyni za umov vidsutnosti splankhnichnoho krovotoku [Temperature indices after cryoplasty, potentiated by distilled

water, on experimental model of pig liver in the absence of splenic blood flow]. Problemy kriobiolohii i kriomeditsyny – Problems of cryobiology and cryomedicine. 27 (4): 348–355. [in Ukrainian].

17. Feldman J.P., Goldwasser R., Mark S., Schwartz J., Orion I. (2009). A mathematical model for tumor volume evaliation using two-dimensions. JAQM. 4 (4): 456.

18. Dronov O.I., Khomenko D.I., Leshchenko V.M. et al. Kompleks vymiriuvalnyi intraoperatsiinyi termoparnyi chotyrykanalnyi (KVIT-4) [Complex measuring intraoperative thermocouple four-channel (KVIT-4)] Patent UA no. 116730. 2017. [in Ukrainian].

19. Derzhavna Farmakopeia Ukrainy [State Pharmacopoeia of Ukraine] (2nd ed.) (2014). (Vols. 1–3, vol. 2). Derzhavne pidpryiiemstvo «Ukrainskii naukovyi tsentr yakosti likarskych zasobiv». Kharkiv: 724 p.

А.И. Дронов, Д.И. Хоменко, Е.С. Козачук

ПОТЕНЦИРОВАНИЕ ЛОКАЛЬНОГО КРИОВОЗДЕЙСТВИЯ ДИСТИЛЛИРОВАННОЙ H_2O НА МОДЕЛИ БЕСПОРОДНЫХ КРЫС С ПЕРЕВИТОЙ КАРЦИНОМОЙ ГЕРЕНА В УСЛОВИЯХ СОХРАНЁННОГО КРОВОТОКА (*IN VIVO*)

В процессе локального криовоздействия на модели перевитой карциномы Герена у белых беспородных крыс массой 110–140 г при сохранённом интратуморальном кровотоке оценивали динамику изменений температуры в опухоли на дискретных глубинах (3, 8, 13 и 18 мм) без и с потенцированием дистиллированной H_2O. На 10-е – 12-е сутки после перевивания сформировали группы подопытных животных: контрольную (n = 6) и основную (n = 25). Криодеструкцию выполняли криоаппликатором диаметром 20 мм двойным циклом со временем экспозиции периода заморозки каждого цикла 5 мин с последующим спонтанным оттаиванием. Динамику изменений температуры в опухоли на дискретных глубинах определяли с помощью комплекса измерительного интраоперационного термопарного четырёхканального (КИИТ-4), опытный экземпляр которого был разработан совместно с ООО НПФ «Пульс» (Киев). Введение в опухоль дистиллированной H_2O за 5 мин до начала локального криовоздействия на экспериментальной модели перевитой карциномы Герена у беспородных крыс в условиях сохранённого интратуморального кровотока оказывает потенцирующий эффект, который проявляется в достижении показателей средней температуры в диапазоне минусовых значений на всех исследованных глубинах.

Ключевые слова: *локальное криовоздействие, локальная криоабляция, дистиллированная вода, потенцирование криодеструкции, карцинома Герена, комплекс измерительный интраоперационный термопарный (КИИТ-4).*

O.I. Dronov, D.I. Khomenko, E.S. Kozachuk

POTENTIATION OF LOCAL CRYOACTION BY DISTILLED H_2O ON MODEL OF INOCULATED GUERIN CARCINOMA IN WHITE RATS WITH SAVED BLOOD FLOW (*IN VIVO*)

In process of local cryoaction on the model of inoculated Guerin's carcinoma in white rats weight 110–140 g with saved blood flow to estimate the dynamic of temperature changes in the solid tumor at discrete depths (3, 8, 13 and 18 mm) with and without of potentiation by distilled H_2O and investigate a comparative analysis of the obtained data. On 10–12 days after inoculation from experimental animals were formed 2 groups: control (n = 6) and main group (n = 25). Cryoablation was performed by cryoapplicator with diameter of 20 mm with double cycle of freezing and exposure time period of each cycle for 5 minutes and followed by spontaneous thawing. The dynamics of temperature changes in the tumor at discrete depths cryoapplicator we determined using a complex measurement intraoperative thermocouple four-channel (CMIT-4), the prototype of which was developed jointly by the Department of General Surgery № 1. Injection into the solid tumor of distilled H_2O for 5 minutes before the start of local cryoablation on the experimental model of the inoculated Guerin's carcinoma in white rats with saved blood flow has a potentiating effect that manifests itself in reaching the mean temperature values in the range of minus values at all experimental depths according to the indicators of thermocouples T1-T4 CMIT-4.

Key words: *local cryoaction, local cryoablation, distilled water, potentiation of cryodestruction, Guerin's carcinoma, complex measuring intraoperational thermocouple (CMIT-4).*

Надійшла до редакції 20.03.18

Контактна інформація

Дронов Олексій Іванович – професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Хоменко Дмитро Іванович – аспірант кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету ім О.О. Богомольця.

Адреса: Україна, 01601, м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 13.

Тел.: +380966252935.

E-mail: doc.homenko@gmail.com.

Козачук Єлизавета Сергіївна – асистент кафедри загальної хірургії № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

УДК 616.314-08:616.314-089.818.1:616.314-74:616-007.15

И.В. Ковач[1], К.А. Бунятян[1], В.В. Гаргин[2]

[1]ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

[2]Харьковский национальный медицинский университет

ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ТРИКАЛЬЦИЙСИЛИКАТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ВОСПРОИЗВЕДЕНИИ АМПУТАЦИИ ПУЛЬПЫ

На восьми трёхмесячных кролях-самцах изучали морфофункциональные изменения тканей зуба при моделировании ампутации пульпы и лечении с помощью трикальциевого препарата (ТС). Выявлены признаки проявления защитных адаптивных механизмов в виде воспалительного процесса с его разрешением через шесть недель после выполнения ампутации пульпы и использования ТС с заменой некротической области соединительной тканью с их разграничением с жизнеспособной тканью на фоне интенсивного новообразования капилляров. Сделан вывод, что использование ТС в качестве материала при ампутации пульпы способствует более активным процессам регенерации.

Ключевые слова: *пульпа, трикальциевый силикат, гидроксид кальция, гистология, эксперимент.*

Введение

Успехи в развитии медицинских технологий не останавливают поиск новых материалов для замещения повреждённых тканей. Одной из отраслей медицины, где такие материалы чрезвычайно важны постоянно, является стоматология. Широкое применение в последние годы получили материалы, созданные на основе трикальцийсиликата, в частности Биодентин (Biodentine™ (BD), Septodont, Saint Maur des Fosses, Франция), который был специально разработан как материал для замены дентина при перфорации корня, лечении резорбционных повреждений, апексификации, а также как ретроградный наполнитель в эндодонтической хирургии [1, 2] и рассматривается как один из материалов, наиболее соответствующих натуральному цементу по физическим свойствам [3].

BD состоит из порошковой и жидкой составляющих. Порошок содержит трикальцийсиликат, который является основным компонентом карбоната кальция и используется в качестве наполнителя, оксид циркония, незначительное количество силиката дикальция, оксида кальция и оксида железа. Жидкая составляющая BD – это водорастворимый полимерный раствор (водоотталкивающий агент) с использованием хлорида кальция для уменьшения времени схватывания [2, 4, 5].

Имеются сообщения, в которых указывается, что биодентин обладает лучшими биологическими свойствами, чем другие трикальциевые силикатные цементы, и динамическое взаимодействие BD с поверхностью дентина и тканью пульпы стимулирует восстановление и дифференциацию клеток пульпы, усиливает факторы трансформации (экспрессию генов) и способствует дентиногенезу [5, 6]. Также имеются сообщения, что BD не является цитотоксичным или генотоксичным для фибробластов пульпы зуба и десны [7], но для него характерны более высокая степень регуляции минерализации и дифференцировки одонтобластов по сравнению с другими трикальциевыми силикатными цементами [1, 8], и он может быть использован для ведения больных с дефектами твёрдой ткани зуба [9]. Однако использование трикальцийсиликата при ампутации пульпы остаётся дискутабельным.

Целью нашего исследования явилось изучение возможности применения трикальцийсиликата в случае необходимости проведения ампутации пульпы.

© И.В. Ковач, К.А. Бунятян, В.В. Гаргин, 2018

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 3-месячных кроликах-самцах (8 животных) для изучения морфофункциональных изменений при проведении ампутации пульпы. Под общим обезболиванием (5%-ный кетамин с расчётом на 1 кг массы тела 0,4 мл кетамина в/м) препарировали твёрдые ткани зубов микромоторным наконечником. Вскрывали рога пульпы зуба и расширяли пульпарную камеру, после чего выполняли ампутацию коронковой части пульпы. С помощью бора типа Gates-Glidden расширяли устья корневого канала. Медикаментозно обрабатывали с помощью 3%-ного раствора гипохлорита натрия и останавливали кровотечение с помощью 5%-ной аминокапроновой кислоты. После высушивания полости зуба накладывали трикальцийсиликат на устье корневого канала и пломбировали зуб стеклоиономерным цементом. После выведения животных из эксперимента через 6 недель ткани зуба фиксировали в 10%-ном формалине и после декальцификации и рутинной проводки исследовали гистологические препараты [10].

Результаты

Изучение гистологических препаратов исследуемой группы показало, что маргинальная и альвеолярная дёсны покрыты многослойным плоским ороговевающим эпителием. В целом слои эпителиоцитов не нарушены, в клетках базального слоя выявляются умеренно выраженные признаки пролиферации.

Края травматического дефекта ровные (рис. 1), имеют линейный вид без выпячиваний дентина. Радиальное строение дентинных канальцев вокруг зоны применения препарата сохранено. Отмечаются небольшие зоны с крупными интерглобулярными пространствами. Эмалево-дентинная граница представлена линейным образованием, эмаль имеет вид зернистой массы. В зоне эмалево-дентинной границы при окраске по Маллори визуализируются эмалевые пучки, имеющие вид небольших лентовидных образований (рис. 2). Участки, в которых терминальные ветви дентинных канальцев проникают в эмаль, сохранены, выявляются их участки истончения; они обрываются в зоне бесструктурной массы эмали. В зоне эмалево-дентинной границы наблюдается незначительное разрыхление эмалевых пучков.

Плащевой дентин исчерченного вида представлен основным веществом, которое пронизано дентинными канальцами, в области коронки зуба покрыт бесструктурной массой эмали, в области корня – цементом. В центральной части в месте непосредственного контакта с дефектом отмечается гомогенизация и мозаичность интертубулярного дентина и исчезновения в нём дентинных канальцев. Перитубулярный дентин уплотнен, что характеризуется чёткой картиной границ канальцев. Расположение дентинных канальцев в данной зоне рыхлое, они имеют изогнутый вид, интертубулярный дентин гомогенный. Границы канальцев чёткие, хоро-

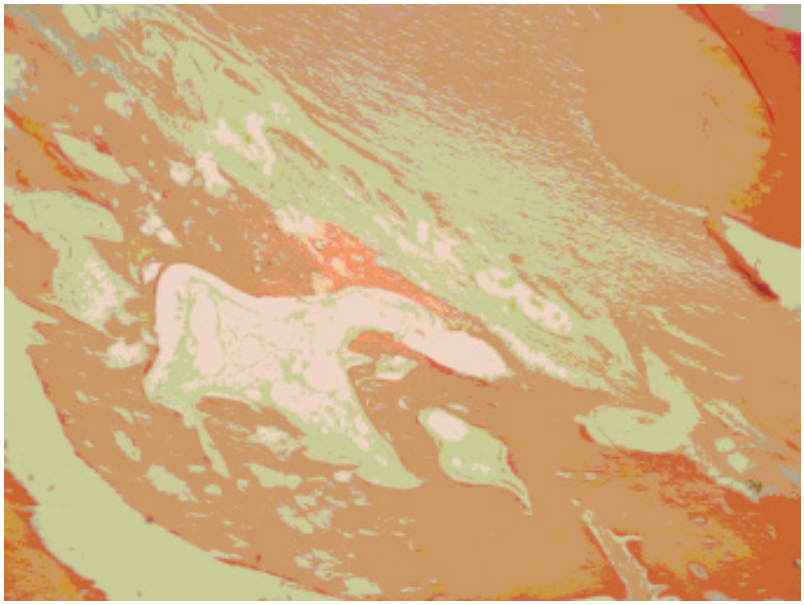


Рис. 1. Ровные края травматического дефекта. Окраска по ван Гизону, × 200

Рис. 2. Сохранение ветвей дентинных канальцев, проникающих в эмаль. Окраска по Маллори, × 200

шо просматриваются. В интертубулярном дентине визуализируются интерглобулярные пространства неравномерно минерализованного дентина. На границе с пульпой визуализируется широкая лентовидная линия предентина, прилежащая к слою одонтобластов. Околопульпарный дентин без признаков патологической трансформации. Лишь в единичных участках наблюдается проникновение реактивных патоморфологических изменений в здоровую ткань околопульпарного дентина. Предентин в месте перехода в плащевой дентин имеет фестончатый вид и пронизан дентинными канальцами. Вторичный дентин отложен неравномерно, что отчётливо проявляется в области препарирования. Ткань обильно васкуляризована за счёт большого количества сосудов микроциркуляторного русла и лимфатических сосудов, которые имеют выраженную извитость и анастомозы.

В местах непосредственного контакта материала с грануляционной тканью и предентином выявляется его истончение. Очагово в таких местах наблюдается частичная гомогенизация основного вещества и дентинных канальцев. Происходит незначительная деформация дентинных канальцев с одновременным появлением в этих зонах большого количества дентинных шаров, что создаёт картину складчатости предентина и околопульпарного дентина. Следует отметить, что пульпарные элементы выявляются только в корневой зоне. Отмечается появление молодых соединительнотканных волокон. Также выявляются фибробласты и молодые новообразованные сосуды.

В коронковой части зуба отмечается неравномерность окрашивания плащевого дентина с участками зон прозрачного дентина. Признаки эктазии дентинных канальцев не выражены. Наблюдается умеренно выраженная гомогенизация интертубулярного дентина. Отростки одонтобластов отёчны и имеют вид тяжей разной толщины с признаками вакуольной гидропической дистрофии.

Таким образом, можно утверждать, что создание герметичного контакта с высокой степенью адгезии к дентину при использовании BD способствует развитию асептического воспалительного процесса с образованием плотного соединительнотканного моста. Поскольку основная цель эндодонтического лечения – клинический успех, экспериментальные исследования с долгосрочным наблюдением (в наших исследованиях 6 недель) можно считать следующим шагом в клиническом патогенетическом обосновании использования и выбора BD в соответствии с клинической необходимостью.

Выводы

1. Через 6 недель после ампутации пульпы выявляются защитно-приспособительные механизмы в виде воспалительного процесса с его разрешением, при котором наблюдается инкапсуляция дентинных отломков и очагов некроза с их отграничением от жизнеспособной ткани пульпы на фоне интенсивного новообразования капилляров.

2. Использование в качестве одонтотропного препарата трикальцийсиликата (Биодентина) позволяет создать герметичную коронковую реставрацию с высокой степенью адгезии к дентину дна, стенок полости зуба и к реставрационному материалу.

Перспектива дальнейших исследований состоит в изучении последствий применения трикальцийсиликата в отдалённом периоде и обосновании перечня состояний использования данного материала в стоматологической практике.

References

1. Jafari F., Jafari S., Etesamnia P. (2017). Genotoxicity, bioactivity and clinical properties of calcium silicate based sealers. A Literature Review. *Iran Endod J. Fall*. 12 (4): 407–413. DOI: 10.22037/iej.v12i4.17623.

2. Camilleri J., Sorrentino F., Damidot D. (2013). Investigation of the hydration and bioactivity of radiopacified tricalcium silicate cement. Biodentine and MTA Angelus. *Dent Mater.* May; 29 (5): 580–593. DOI: 10.1016/j.dental.2013.03.007. Epub 2013 Mar 26.

3. Kayahan M.B., Nekoofar M.H., McCann A., Sunay H., Kaptan R.F., Meraji N., Dummer P.M. (2013). Effect of acid etching procedures on the compressive strength of 4 calcium silicate-based endodontic cements. *J. Endod*. Dec; 39 (12): 1646–1648. DOI: 10.1016/j.joen.2013.09.008. Epub 2013 Oct 15.

4. Malkondu O., Karapinar Kazandag M., Kazazoglu E. (2014). A review on biodentine, a contemporary dentine replacement and repair material. *Biomed. Res. Int.* 2014: 160951. DOI: 10.1155/2014/160951. Epub 2014 Jun 16.

5. Scelza M.Z., Nascimento J.C., Silva L.E.D., Gameiro V.S., DE Deus G., Alves G. (2017). Biodentine™ is cytocompatible with human primary osteoblasts. *Braz Oral Res.* Sep.; 28; 31: e81. DOI: 10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0081.

6. Bogen G., Chandler N. (2010). Pulp preservation in immature permanent teeth. *Endod. Topics*. 23 (1): 131–152. DOI.org/10.1111/j.1601-1546.2012.00286.x.

7. Laurent P., Camps J., About I. (2012). Biodentine (TM) induces TGF-β1 release from human pulp cells and early dental pulp mineralization. *Int. Endod. J.* 45 (5): 439–448. DOI.org/10.1111/j.1365-2591.2011.01995.x.

8. Zhang S., Yang X., Fan M. (2013). BioAggregate and iRoot BP Plus optimize the proliferation and mineralization ability of human dental pulp cells. *Int. Endod. J.* 46 (10): 923–929.

9. Stefaneli Marques J.H., Silva-Sousa Y.T.C., Rached-junior F.J.A., Macedo L.M.D., Mazzi-Chaves J.F., Camilleri J., Sousa-Neto M.D. (2018). Push-out bond strength of different tricalcium silicate-based filling materials to root dentin. *Braz Oral Res.* Mar.; 8; 32: e18. DOI: 10.1590/1807-3107bor-2018.vol32.0018.

10. Avwioro G. (2011). Histochemical uses of haematoxylin – a review. *JPCS.* 1: 24–34.

І.В. Ковач, К.А. Бунятян, В.В. Гаргін

НАСЛІДКИ ЗАСТОСУВАННЯ ТРИКАЛЬЦІЙСИЛІКАТУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ВІДТВОРЕННІ АМПУТАЦІЇ ПУЛЬПИ

На восьми кролях-самцях вивчали морфофункціональні зміни тканин зуба при моделюванні ампутації пульпи і лікуванні за допомогою трикальцієвого (ТС) препарату. Виявлено ознаки прояву захисних адаптивних механізмів у вигляді запального процесу з його завершенням через 6 тижнів після виконання ампутації пульпи і використання ТС із заміною некротичної ділянки сполучною тканиною з їх розмежуванням з життєздатною тканиною на тлі інтенсивного новоутворення капілярів. Зроблено висновок, що використання ТС як матеріалу при ампутації пульпи сприяє більш активним процесам регенерації.

Ключові слова: *пульпа, трикальцієвий силікат, гідроксид кальцію, гістологія, експеримент.*

I.V. Kovach, K.A. Buniatian, V.V. Gargin

CONSEQUENCES OF TRICALCIUM SILICATE USING IN THE EXPERIMENTAL REPRODUCTION OF PULP AMPUTATION

We studied the morpho-functional changes of the pulp tissues with modeling of pulp amputation with tricalcium silicate preparation on 8 rabbits, males, aging three-month. Manifestations of protective adaptive mechanisms have been revealed in the form of inflammatory process with its resolution six weeks after

performing of pulp amputation with Tricalcium Silicate (Biodentine) with replacement of necrotic area by connective tissue with their delimitation from viable pulp tissue against a background of intensive neoplasm of capillaries. Thus it can be argued that the use of TS as a material for pulp amputation promotes more active regeneration processes.

Keywords: *pulp, tricalcium silicate, calcium hydroxide, histology, experiment.*

Надійшла до редакції 05.03.18

Контактна інформація

Ковач Ілона Василівна – доктор медичних наук, професор, завідуюча кафедрою дитячої стоматології Дніпропетровської медичної академії.

Бунятян Христина Айказівна – асистент кафедри дитячої стоматології Дніпропетровської медичної академії.

Гаргін Віталій Віталійович – доктор медичних наук, професор кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380577077333.

E-mail: vitgarg@ukr.net.

УДК 616.360-008-092.9-02:613.2:613.863

М.А. Кузнецова

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ ГИПЕРКАЛОРИЙНОГО РАЦИОНА ПИТАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ

Исследовано морфофункциональное состояние печени 7 самок крыс, получавших в течение беременности рациональное питание и составивших группу контроля, и 6 самок, которые на протяжении беременности получали нерациональное питание с избытком углеводов и жиров и включены во 2-ю (основную) группу. Морфологические изменения органа у крыс 2-й (опытной) группы заключались в дискомплексации балочно-радиарного строения, белковой дистрофии гепатоцитов, повышении регенераторной активности печени и повышении стромально-паренхиматозного индекса в ткани печени. Функциональные нарушения проявлялись развитием диспротеинемии, гиперлипидемии, гипергликемии, гиперкетонемии. Это свидетельствует о наличии риска развития у крыс фиброза печени, жирового гепатоза и сахарного диабета 2-го типа.
Ключевые слова: *морфофункциональное состояние печени, гиперкалорийная диета, беременные крысы.*

Введение

Патология печени занимает одно из ведущих мест среди заболеваний органов пищеварения. По информации ВОЗ, в мире более 2 млрд человек страдают заболеваниями печени, что в 100 раз превышает распространённость ВИЧ-инфекции. В Украине за последние 10 лет данный показатель увеличился на 20,1% [1]. Среди беременных заболевания печени являются одной из наиболее распространённых (3–5% от всех заболеваний) и значимых форм гестационной патологии [2]. Согласно статистическим данным, за последние годы в структуре поражений печени преобладают алкогольные и вирусные гепатиты и циррозы, увеличился процент опухолевой патологии печени, аутоиммунных заболеваний и поражение печени вследствие нарушений обмена веществ, в том числе ожирения [3, 4].

Достаточно много экспериментальных исследований посвящено изучению влияния ожирения, вызванного высокожировым рационом питания на организм небеременных самок крыс [5–7]. Были выявлены гипертрофия гепатоцитов, накопление в них жировых вакуолей и нарушение внутриклеточной архитектоники преимущественно в перипортальной зоне, угнетение макрофагальной системы печени (сниженное количество и функциональная активность клеток Купфера) [5, 6].

Установлена роль алиментарного фактора в развитии ожирения, липидных нарушений и инсулинорезистентности у беременных женщин [8]. Высококалорийное питание приводит к уменьшению количества митохондриальной ДНК в печени. Это было показано в эксперименте на грызунах [9]. Но, несмотря на наличие работ, посвящённых изучению влияния экзогенных факторов на организм крыс, комплексное действие несбалансированного рациона питания с избытком жиров и углеводов на морфофункциональное состояние печени беременных самок крыс остаётся не до конца изученным.

Цель работы – изучение влияния нерационального питания с избытком углеводов и жиров на морфофункциональное состояние печени беременных крыс.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 3-месячных рандомбредных крысах-самках популяции WAG/G Sto, которые были разделены на две группы: 7 самок, получавших в период беременности рациональное питание, составили 1-ю (контрольную) груп-

© *М.А. Кузнецова, 2018*

пу; 6 самок, которые на протяжении беременности получали нерациональное питание с избытком углеводов и жиров, включены во 2-ю (основную) группу. Моделирование влияния алиментарного фактора на крыс осуществлялось с использованием экспериментальной модели, разработанной на кафедре патологической физиологии им. Д.Е. Альперна Харьковского национального медицинского университета [10].

Морфологическое исследование ткани печени проведено по общепринятым методикам [11]. В ткани печени изучен фракционный состав липидов: холестерина (ХС), фосфолипидов (ФЛ), триглицеридов (ТГ), неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) методом тонкослойной хроматографии на пластинах Silufol [12, с. 559–565] и содержание гликогена (ГГ) спектрофотометрическим методом по В.Г. Асатиани [12, с. 522–528]. В сыворотке крови определяли уровень аланин- и аспартатаминотрансферазы (АлАТ, АсАТ), γ-глутамилтрансферазы (ГГТ), сорбитолдегидрогеназы (СДГ), общего белка и его фракций (альбуминов, α_1-, α_2-, β-, γ-глобулинов), мочевины и глюкозы спектрофотометрическим методом с помощью наборов реактивов «Филисит Диагностикум» (Днепр, Украина), ХС, ТГ, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с помощью наборов реактивов фирмы «Ольвекс» (Россия), липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) расчётным методом [12, с. 409].

Исследования выполнены с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 1986). Животных выводили из эксперимента сразу после рождения крысят с использованием высоких концентраций диоксида углерода (CO_2) с последующей декапитацией. Полученные результаты статистически обработали с использованием критерия U Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение

При макроскопическом исследовании существенных различий ткани печени у крыс основной (2-й) и контрольной (1-й) групп не выявлено. При микроскопическом исследовании в печени крыс, получавших гиперкалорийную диету, установлены существенные отличия от печени крыс контрольной группы в виде дискомплексации балочно-радиарного строения. В центрах долек гепатоциты зачастую были в состоянии белковой дистрофии, а перипортально обнаруживались набухшие гепатоциты со светлой пенистой цитоплазмой и пикнотичными гиперхромными ядрами, что свидетельствует о нарушении их морфофункциональной активности.

Степень повреждения паренхимы печени оценивали на основании определения регенераторной активности и относительного объёма элементов паренхимы и стромы с вычислением стромально-паренхиматозного индекса.

Регенераторную активность печени оценивали на основании подсчёта количества двуядерных гепатоцитов в процентном соотношении к их одноядерным формам. Установлено, что у крыс 2-й группы количество двуядерных гепатоцитов в 1,5 раза ($p<0,05$) превышает их количество у животных 1-й группы: (3,44±0,03) и (2,37±0,03)% соответственно. Это свидетельствует об умеренной интенсивности повреждения печени и активации процесса регенерации паренхимы.

Результаты исследования структурных элементов печени представлены в табл. 1. Установлено, что у крыс 2-й группы имеет место достоверное уменьшение объёма паренхимы, увеличение объёма стромальной части печени и стромально-паренхиматозного индекса ($p<0,05$). Полученные данные свидетельствуют об активации процесса пролиферации в строме печени, что чревато развитием её фиброза в дальнейшем.

Для оценки функционального состояния печени было проведено биохимическое исследование крови и ткани печени (табл. 2, 3).

В сыворотке крови крыс 1-й группы повышается активность органоспецифического «печёночного» фермента – СДГ (на 48,46%, $p<0,05$), что свидетельствует о дестабилиза-

Таблица 1. Структурные элементы печени у крыс (M±m)

Структурные элементы	Группа крыс	
	1-я (контрольная) (n=7)	2-я (основная) (n=6)
Строма, %	**28,1±1,1**	**29,3±1,1***
Паренхима, %	**71,9±1,1**	**70,7±1,1***
Стромально-паренхиматозный индекс	**0,39±0,01**	**0,41±0,01***

Примечание. * $p<0,05$ по сравнению с показателем 1-й группы.

Таблица 2. Уровень биохимических показателей функционального состояния печени в сыворотке крови крыс (M±m)

Показатель	Группы крыс	
	1-я (контрольная) (n=7)	2-я (основная) (n=6)
АсАТ, нмоль/с·л	27,07±0,84	25,79±0,63**
АлАТ, нмоль/с·л	28,13±0,92	26,64±1,71*
ГГТ, нмоль/с·л	143,65±3,67	134,14±4,13
СДГ, нмоль/с·л	5,63±0,62	8,36±0,23*
Общий белок, г/л	64,86±1,01	69,32±0,68**
Альбумин, %	52,48±0,75	50,75±0,64
α_1-глобулины, %	8,05±0,39	7,25±0,24
α_2-глобулины, %	8,25±0,45	10,40±0,39**
β-глобулины, %	14,09±1,09	16,91±0,61*
γ-глобулины, %	16,39±0,65	14,74±0,53*
Мочевина, моль/л	7,67±0,23	3,14±0,27*
Холестерин, ммоль/л	6,63±0,21	6,94±0,25*
Триглицериды, ммоль/л	1,07±0,32	2,69±0,14**
ЛПНП, ммоль/л	2,86±0,15	3,32±0,17*
ЛПОНП, ммоль/л	0,49±0,14	1,15±0,06**
ЛПВП, ммоль/л	3,24±0,32	1,90±0,17*
Глюкоза, ммоль/л	6,17±0,34	7,81±0,27**
Кетоновые тела, ммоль/л	1,85±0,35	4,11±0,29**

Примечание. * p<0,05; ** p<0,01 по сравнению с показателем 1-й группы.

ции мембраны гепатоцитов и «утечке» фермента из цитозоля. В то же время активность АсАТ, АлАТ изменяется умеренно, а ГГТ практически не изменяется, что может быть связано со снижением содержания или активности этих ферментов в гепатоцитах.

В сыворотке крови крыс 2-й группы содержание общего белка и альбуминов соответствует их уровню у крыс 1-й группы (табл. 2), отмечается увеличение содержания α_2- и β-глобулинов (на 26,08 и 19,97% соответственно), по-видимому, за счёт повышения содержания транспортных белков и ЛПОНП; выявлено уменьшение уровня γ-глобулинов (на 10,04%). Такие показатели свидетельствуют о наличии диспротеинемии, обусловленной особенностями питания.

Содержание холестерина в сыворотке крови крыс 2-й группы соответствует таковому у крыс 1-й группы, а триглицеридов – достоверно выше (на 151,24%); соответственно в крови повышено содержание ЛПОНП на 136,37% (табл. 2). Анализ содержания липидов в гомогенате печени показал, что холестерин снижен на 27,86% (табл. 3) в связи с повышением его секреции в составе липопротеинов. Следует отметить, что в печени повышено содержание триглицеридов и НЭЖК (на 57,65 и 67,89% соответственно), табл. 3, что при повышении уровня ЛПОНП в сыворотке крови свидетельствует об активации синтеза и секреции (возможно, и депонирования) триглицеридов. Концентрация ЛПВП в крови достоверно снижена – на 41,31% (табл. 2), что при достаточном уровне фосфолипидов в печени (табл. 3) свидетельствует об увеличении захвата ЛПВП тканями в связи с образовавшимся избытком холестерина.

Таблица 3. Уровень биохимических показателей функционального состояния печени в гомогенате печени крыс (M±m)

Показатель	Группы крыс	
	1-я (контрольная) (n=7)	2-я (основная) (n=6)
Холестерин, мг/г	0,64±0,04	0,46±0,03**
Фосфолипиды, мг/г	24,37±1,34	20,68±1,05
Триглицериды, г/г	5,71±0,82	9,00±0,16**
НЭЖК, мг/г	8,55±1,30	14,36±0,42**
Гликоген, мг/г	26,38±1,43	26,07±2,46

Примечание. * p<0,05; ** p<0,01 по сравнению с показателем 1-й группы.

Выявленные нарушения в липидном спектре сыворотки крови можно рассматривать как риск развития сахарного диабета 2-го типа и жировой инфильтрации печени. Это подтверждается достоверным повышением содержания в сыворотке крови крыс глюкозы (на 26,58%) и кетоновых тел (на 121,89%), что свидетельствует о снижении толерантности к глюкозе и в связи с этим о повышении кетогенеза.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что у крыс, находившихся на высококалорийной диете в течение беременности, развиваются дислипидемия (с повышением уровня ЛПНП, ЛПОНП, холестерина и триглицеридов) и гипергликемия, что можно расценивать как риск развития сахарного диабета 2-го типа.

В гомогенате печени крыс выявлено повышение уровня триглицеридов и НЭЖК (табл. 3), что чревато повышенным накоплением липидов печени. Это подтверждается данными исследования сыворотки крови и свидетельствует о наличии функциональных нарушений в органе на момент эксперимента, а также может стать причиной развития в будущем стеатоза, стеатогепатита и другой патологии печени.

Выводы

1. Питание с избытком жиров и углеводов в рационе беременных самок приводит к морфофункциональным нарушениям печени, проявляющимся дискомплексацией балочно-радиарного строения, белковой дистрофией гепатоцитов, повышенной регенераторной активностью органа и повышением стромально-паренхиматозного индекса в ткани печени, которые могут стать причиной развития фиброза печени.

2. Функциональные изменения печени проявлялись диспротеинемией, гиперлипидемией (повышение уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов, ЛПОНП, ЛПНП) и гипергликемией, что является фактором риска развития инсулинорезистентности, а следовательно, и сахарного диабета 2-го типа.

3. Биохимические показатели ткани печени свидетельствуют о нарушении в ней жирового обмена в виде снижения общего холестерина, фосфолипидов и накопления триглицеридов и неэстерифицированных жирных кислот, что может привести впоследствии к жировому гепатозу и различной органической патологии печени.

Литература

1. *Дудук Н.И.* Холестаз беременных и его последствия для матери и потомства / Н.И. Дудук, С.М. Зиматкин // Журнал Гродненского медицинского университета. – 2011. – № 1. – С. 3.

2. *Ибальдин А.С.* Заболевания печени у беременных, принципы лечения / А.С. Ибальдин, Г.И. Шарунов, К.М. Буираев // Вестник КазНМУ. – 2013. – № 4 (2). – С. 269.

3. *Романцова Т.И.* Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины / Т.Н. Романцова // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 5–19.

4. *Чабанова Н.Б.* Материнское ожирение как фактор риска гестационных осложнений / Н.Б. Чабанова, Т.Н. Василькова, Г.А. Василькова // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 30-1. – С. 84–85.

5. *Васендин Д.В.* Морфологические особенности печени крыс Вистар при экспериментальном ожирении / Д.В. Васендин, С.В. Мичурина, И.Ю. Ищенко // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 19–22.

6. *Новгородцева Т.П.* Состав липидов эритроцитов крыс при развитии фиброза печени в условиях алиментарной дислипидемии / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, Н.В. Бивалькевич // Бюллетень РАМН. – 2010. – Т. 30, № 1. – С. 53–58.

7. *Курганова И.В.* Показатели липидного и белкового обмена крови и состояние клеток печени при экспериментальном ожирении : автореф. дис. … канд. мед. наук / И.В. Курганова. – Новосибирск, 2002. – 16 с.

8. *DelCurto H.* Nutrition and reproduction: links to epigenetics and metabolic syndrome in offspring / H. DelCurto, G. Wu, M.C. Satterfield // Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. – 2013. – Vol. 16, № 2. – P. 385–391.

9. *Cetin I.* Role of micronutrients in the periconceptional period / I. Cetin, C. Berti, S. Calabrese // Hum. Reprod Update. – 2010. – Vol. 16, № 1. – P. 80–95.

10. Пат. 80979 Україна, МПК G09B 23/28 (2006.01). Спосіб моделювання надмірної ваги / Ніколаєва О.В., Ковальцова М.В., Євтушенко Т.Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u 2013 01221; заявл. 01.02. 13; опубл. 10.06.13. Бюл. № 11.

11. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – Москва: Медицина, 1990. – 384 с.

12. *Камышников В.С.* Методы клинических и лабораторных исследований / В.С. Камышников. – Москва: Медпресс-информ, 2016. – 736 с.

References

1. Duduk N.I., Zimatkin S.M. (2011). Holestaz beremennyh i yego posledstviia dlia materi i potomstva [Cholestasis of pregnant women and its consequences for mother and offspring]. *Zhurnal Grodnenskogo meditsinskogo universiteta – Journal of the Grodno Medical University.* 1: 3. [in Russian].

2. Ibaldin A.S., Sharunov G.I., Buiraev K.M. (2013). Zabolevaniia pecheni u beremennyh, principy lecheniia [Liver diseases in pregnant women, principles of treatment]. *Vestnik KazNMU. – Bulletin of Kaz NMU.* 4 (2): 269. [in Russian].

3. Romantsova T.I. (2011). Epidemiia ozhireniia: ochevidnyie i veroiatnyie prichiny [Epidemic of obesity: obvious and probable causes]. *Ozhireniie i metabolism – Obesity and Metabolism*. 1: 5–19. [in Russian].

4. Chabanova N.B., Vasilkova T.N., Vasilkova G.A. (2016). Materinskoie ozhireniie kak faktor riska hestatsionnyh oslozhnenii [Maternal obesity as a risk factor for gestational complications]. *Evraziiskii soyuz uchenyh – The Eurasian Union of Scientists.* 30-1: 84–85. [in Russian].

5. Vasendin D.V., Michurina S.V., Ishchenko I.Yu. (2014). Morfologicheskie osobennosti pecheni krys Vistar pri ehksperimentalnom ozhirenii [Morphological features of the liver of Wistar rats with experimental obesity]. *Vestnik Ivanovskoi meditsinskoi akademii – Bulletin of the Ivanovo Medical Academy.* 19, 4: 19–22. [in Russian].

6. Novgorodtseva T.P., Karaman Yu.K., Bivalkevich N.V. (2010). Sostav lipidov eritrotsitov krys pri razvitii fibroza pecheni v usloviiakh alimentarnoi dislipidemii [The composition of lipids of erythrocytes in rats with the development of liver fibrosis in conditions of alimentary dyslipidemia]. *Biulleten RAMN – Bulletin RAMN.* 30, 1: 53–58. [in Russian].

7. Kurganova I.V. (2002). Pokazateli lipidnogo i belkovogo obmena krovi i sostoyanie kletok pecheni pri ehksperimentalnom ozhirenii [Indicators of lipid and protein metabolism of blood and liver cells in experimental obesity]: avtoref. dis. … kand. med. nauk. Novosibirsk: 16. [in Russian].

8. DelCurto H., Wu G., Satterfield M.C. (2013). Nutrition and reproduction: links to epigenetics and metabolic syndrome in offspring. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 16, 2: 385–391.

9. Cetin I., Berti C., Calabrese S. (2010). Role of micronutrients in the periconceptional period. *Hum. Reprod. Update.* 16, 1: 80–95.

10. Pat. 80979 Ukraina, MPK G09B 23/28 (2006.01). Sposib modeliuvannia nadmirnoi vahy [The method of overweight modeling]. Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H.; zaiavnyk ta patentovlasnyk Kharkivskyi natsionalnyi medychnyi universytet. № u 2013 01221; zaiavl. 01.02.13; opubl. 10.06.13, Biul. № 11. [in Ukrainian].

11. Avtandilov G.G. (1990). Meditsinskaia morfometriia [Medical morphometry]. Moskow: Meditsina, 384. [in Russian].

12. Kamyshnikov V.S. (2016). Metody klinicheskih laboratornyh issledovanii. [Methods of clinical laboratory research]. Moskow: Medipress-inform, 736. [in Russian].

М.О. Кузнецова

ВПЛИВ ГІПЕРКАЛОРІЙНОГО РАЦІОНУ ХАРЧУВАННЯ ВАГІТНИХ ЩУРІВ НА МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ

Досліджено морфофункціональний стан печінки 7 самок щурів, які отримували протягом вагітності раціональне харчування і склали групу контролю, і 6 самок, які під час вагітності отримували нераціональне харчування з надлишком вуглеводів і жирів і включені до 2-ї (основної) групи. Морфологічні зміни органа у щурів 2-ї (дослідної) групи полягали в дискомплексації балочно-радіарної будови, білкової дистрофії гепатоцитів, підвищенні регенераторної активності печінки та підвищенні стромально-паренхіматозного індексу в тканині печінки. Функціональні порушення виявлялися розвитком диспротеїнемії, гіперліпідемії, гіперкетонемії. Це свідчить про наявність ризику розвитку у щурів фіброзу печінки, жирового гепатозу та цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: *морфофункціональний стан печінки, гіперкалорійна дієта, вагітні щури.*

M.O. Kuznetsova

IMPACT OF THE HYPERCALORIC FOOD ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE LIVER PREGNANT RATS

The morphofunctional state of the liver of 7 female rats, who received rational nutrition during pregnancy and who made up a control group, and 6 female rats, who during the course of pregnancy received inefficient nutrition with an excess of carbohydrates and fats are included in the 2nd (main) group, was studied. Morphological changes in the organ in the rats of the 2nd (main) group consisted in the selection of a beam-radial structure, hepatocyte protein dystrophy, increased liver regenerative activity and an increase in the stromal-parenchymal index in liver tissue. Functional disorders were manifested in the development of dysproteinemia, hyperlipidemia, hyperketonemia. This fact indicates the risk of developing liver fibrosis, fatty hepatosis, and diabetes mellitus type 2 in rats.

Keywords: *morphofunctional state of liver, hypercaloric diet, pregnant rats.*

Надійшла до редакції 14.02.18

Контактна інформація

Кузнецова Мілена Олександрівна – аспірант кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380994163151.

E-mail: kusya388@gmail.com.

УДК 616.-006.04-002-2

Е.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, И.Н. Пономарёв, В.Г. Шевцов

ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», г. Харьков

ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПРИ ОПУХОЛЕВОМ РОСТЕ

Обсуждается проблема иммунорегуляторных механизмов при опухолевом росте. Главное внимание уделяется участию в ангиогенезе клеток-супрессоров различного происхождения: Т-регуляторных, клеток-супрессоров миелоидного происхождения. Рассмотрены вопросы нарушения регуляции иммуновоспалительного ответа, которые приводят к различным патологическим состояниям, связанным с опухолевым ростом. Предположительно, важное значение при этом имеет формирование иммунологической толерантности, запускаемое незавершающимся иммуновоспалительным процессом. Освещены механизмы, связывающие развитие опухолей, толерантность и хроническую воспалительную реакцию, а также возможную регулирующую роль ряда лекарственных веществ в этих процессах.

Ключевые слова: *трансформирующий ростовой фактор, регуляторные Т-лимфоциты, клетки-супрессоры миелоидного происхождения, противоопухолевый иммунитет.*

Введение

В настоящее время опухолевые заболевания распространены чрезвычайно широко, и частота их возрастает. Известно, что иммунная система распознает опухолевые клетки как чужеродные, а ткань опухоли инфильтрирована лимфоцитами, активированными в отношении опухолевых клеток (опухоль-инфильтрирующие лимфоциты) [1–3]. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты при этом не атакуют опухолевые клетки, так как у них нарушена эффекторная функция. Это явление известно как опухоль-индуцированная иммуносупрессия (опухоль-индуцированная толерантность), которая, в свою очередь, ассоциирована с хроническим воспалением [4].

По современным представлениям, одни и те же факторы могут оказывать как иммуносупрессивное, так и иммуноактивирующее действие. В каждый момент времени общее состояние системы определяется совместным действием всех факторов, в результате баланс может быть сдвинут в сторону активации или супрессии иммунного ответа (в частности при опухолях). Иммунорегуляторные механизмы представлены Т-регуляторными клетками (Treg) и супрессорными клетками миелоидного происхождения (MDSC). Для выполнения своих функций регуляторные клетки используют гуморальные факторы, которые представлены противовоспалительными цитокинами IL-10, TGF-β, фрагментами гиалуронана, такими ферментами, как NO-синтаза, индоламин 2,3-диоксигеназа. Различные медиаторы, известные прежде как провоспалительные (включая PGE2, IL-6, IL-17 и др.), также способны играть иммуносупрессивную роль. При оценке механизмов иммунной толерантности в опухолях важно понимать, на каком этапе происходит решающее событие, не позволяющее атаковать опухолевые клетки. Несмотря на снижение экспрессии опухолевыми клетками антигенов главного комплекса гистосовместимости, их распознавание в большинстве случаев всё же происходит. Исходя из литературных данных, можно предположить, что решающее событие происходит при попытке атаковать опухолевые клетки, когда вместо их уничтожения происходит апоптоз или развивается анергия опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов [5].

Особенности функционирования Treg- и MDSC представляют большой интерес при изучении состояния иммунитета в условиях опухолевого роста.

© Е.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, И.Н. Пономарёв, В.Г. Шевцов, 2018

Т-регуляторные клетки (Treg)

Эти клетки занимают одно из важнейших мест среди клеточных механизмов иммунной регуляции. Treg (фенотип $CD4^+CD25^+FoxP3^+$) обладают свойством подавлять функцию эффекторных клеток (T-effector и B-effector), предохраняя органы и ткани от иммунного повреждения [6]. Иммуносупрессивные свойства Treg опосредованы активацией метаболизма триптофана (с помощью IDO), выделением IL-10, TGF-β, PGE2, аденозина, а также контактными механизмами (granzyme B/perforin, Fas/FasL) [7]. Многие авторы выделяют два типа Т-регуляторных клеток — естественные, образующиеся в тимусе, и индуцибильные, способные образовываться из других Т-лимфоцитов (iTreg, регуляторные клетки типа 1). iTreg способны контролировать разнообразные реакции «периферического» иммунного ответа, а их важнейшей характеристикой является способность в ответ на антигенную стимуляцию секретировать набор цитокинов, обладающих иммуносупрессорной активностью. iTreg являются основным компонентом Treg, представленным в опухолях [6–8]. Механизмы, ведущие к увеличению содержания Treg при опухолевом росте, мало изучены. При хроническом В-клеточном лимфолейкозе повышенное содержание Treg коррелирует с неблагоприятным течением лейкоза. Эти клетки подавляют пролиферативный ответ Т-лимфоцитов больного на аллогенные и собственные лейкозные В-клетки.

В большинстве случаев повышение количества Treg в опухолях коррелирует с негативным прогнозом, однако в ряде случаев показана противоположная роль Treg [8]. Так, при колоректальном раке выявлена закономерность более благоприятного прогноза у пациентов с высокой плотностью Treg [6, 9]. Подобные закономерности отмечены и для опухолей головы и шеи [6, 10].

Нормальный уровень функционирования Treg препятствует избыточной воспалительной реакции, предотвращая чрезмерную активацию механизмов иммуносупрессии и потенциальную опухолевую трансформацию. В опухолях же происходит извращение роли Treg. Наиболее изучены четыре молекулярных инструмента аномального перепрограммирования, используемые опухолью: 1) хемокин CCL22 для привлечения Treg; 2) TGF-β – для активации привлечённых Treg; 3) нормальные антигены на поверхности опухолевых клеток – для стимуляции супрессорной активности Treg против иммунных клеток; 4) опухолево-специфичные Treg – для подавления противоопухолевого иммунного ответа [11].

При хроническом воспалении возникает устойчивое усиление активности Treg, играющее онкопротекторную роль.

Выявлено, что присутствие $CD4^+CD25^+FoxP3^+$-клеток сочетается с усилением ангиогенеза, высокой плотностью сосудов в опухолевом микроокружении, а также плохим прогнозом у больных злокачественными новообразованиями [12, 13].

Вероятно, развивающаяся опухоль привлекает первыми уже существующие Treg, которые начинают подавлять локальный иммунный ответ на начальных стадиях онкогенеза. Затем при создании благоприятных условий (появление опухоль-ассоциированных APC, MDSC, накопление TGF-β, IL-10 и других факторов, способствующих индукции Treg) формируется локальная иммуносупрессия. Происходит накопление Treg и создание среды, стимулирующей их дальнейшую индукцию и экспансию в организме опухоленосителя. Таким образом, формируется уже системная иммуносупрессия, которая не позволяет иммунной системе преодолеть установившуюся толерантность.

Важное место в Treg-супрессии занимают ингибиторные цитокины TGF-β1 и IL-10.

C.H. Son et al. [14] было показано, что содержание в крови больных с гастроинтестинальным раком $CD4^+FoxP3^+$-клеток значительно превышало количество таких лимфоцитов в периферической крови здоровых доноров. На ранних стадиях заболевания содержание Treg имело тенденцию к увеличению по сравнению с аналогичным показателем здоровых добровольцев, и этот уровень достоверно снижался после резекции опухоли, что указывает на способность последней индуцировать экспансию пула Т-лимфоцитов с супрессорной активностью. K.D. Kim et al. [15] также высказывают предположение о том, что количество Treg и уровень экспрессии HLA I в зоне опухоли при раке грудной железы предопределяют эффективность химиотерапии и прогноз у таких пациентов. Однако эти исследователи высказывают мнение, что полученный эффект достигается именно благодаря предполагаемой селективной элиминации регуляторных Т-клеток под влиянием проводимого лечения. Селективная элиминация Treg из опухолевого микроокружения даёт возможность цитотоксическим Т-лимфоцитам (CTL)

убивать опухолевые клетки, которые экспрессируют HLA I.

TGF-β1 и IL-10 как медиаторы супрессорной активности Т-регуляторных клеток в онкогенезе

Цитокин TGF-β обладает типичным двунаправленным эффектом. С одной стороны, он ингибирует клеточный цикл, стимулирует апоптоз и усиливает эффекторную функцию CD8 клеток (например, в клеточных линиях гепатомы и карциномы желудка [16]), проявляя противоопухолевое действие, с другой стороны, стимулирует эпителиально-мезенхимальный переход, что ассоциируется с усилением опухолевой прогрессии (например, в клетках опухоли молочной железы и т. д.) [17].

Основными продуцентами TGF-β (особенно в опухолевом микроокружении) являются MDSC и Treg [18], последние важны для обеспечения нормальной толерантности. В стенке кишечника TGF-β опосредует конверсию наивных CD4 Т-клеток в Treg, кофактором данной реакции может служить ретиноевая кислота, играющая важную роль в толерантности к пищевым антигенам [19].

Опухоль использует все свойства TGF-β в своей прогрессии. При его повышенном содержании в опухолевом микроокружении сами опухолевые клетки обладают пониженной чувствительностью к TGF-β. Так, мутации и снижение экспрессии рецепторов к TGF-β зафиксированы в различных типах опухолей (толстого кишечника, молочной железы, мочевого пузыря, мозга, печени, лёгких, простаты и т. д.) [20].

TGF-β, среди прочего, подавляет функцию натуральных киллеров (NK-клеток), продукцию IL-2, активацию цитотоксических Т-лимфоцитов [17, 21], а также нейтрофил-опосредованное опухолевое отторжение, снижая способность нейтрофилов к элиминации клеток, экспрессирующих FasL [17]. TGF-β стимулирует развитие Th-17, оказывающих проопухолевое действие [6]. В моноцитах и макрофагах TGF-β может повысить экспрессию рецепторов CXCR4 (лиганд CXCL12) – одного из наиболее распространённых хемокиновых рецепторов на опухолевых клетках, что при многих новообразованиях увеличивает риск метастазирования [22].

Принимая во внимание важность TGF-β для опухолевой прогрессии, сегодня разрабатываются препараты, блокирующие его активность (антитела к TGF-β, антисмысловые олигонуклеотиды, ингибиторы рецептор-ассоциированной киназы, SMAD-ингибиторы). TGF-β-таргетная терапия сопряжена со множеством побочных эффектов и пока не продемонстрировала полный противоопухолевый эффект, однако может использоваться в комплексной терапии [16, 23]. Иммунорегуляторный цитокин IL-10 также обладает двойственным эффектом в отношении иммуновоспалительной реакции, оказывая выраженное противовоспалительное действие, снижая активность макрофагов, Treg, Th-17 (Т-хелперы 17), а также выработку IL-6, IL-12/23 [24]. В то же время IL-10 способен усиливать цитотоксическую активность CD8 Т-клеток. Знаменательно, что для индукции противоопухолевого ответа изучаются как антагонисты IL-10, так и агонисты.

IL-10 секретируется практически всеми иммунными клетками, особенно Treg и Th-2. Продукция IL-10 Treg индуцируется интерферонами 1-го типа (IFN-α, IFN-β) [25], что может свидетельствовать о регуляции воспалительной реакции по типу отрицательной обратной связи с помощью IL-10 и IFN. Связь IL-10 и рецепторов к нему, экспрессированных на значительном количестве типов клеток, ведёт к снижению уровня продукции провоспалительных цитокинов, презентации антигенов и угнетению фагоцитоза. IL-10 уменьшает также количество Th-17 в ткани опухоли и селезёнке [25]. Различные патогены индуцируют повышенный синтез IL-10, создавая более благоприятную среду для своего развития. IL-10 содержится также в грудном молоке, препятствуя воспалительным реакциям в пищеварительном тракте новорождённых. При недостаточности IL-10 риск патологического воспаления возрастает. Показано также, что IL-10 играет важную роль в безрубцовом заживлении ран в среднем гестационном периоде [26]. Однако у нокаутных по IL-10 экспериментальных мышей наблюдается увеличение риска канцерогенеза [27]. Рост опухолей у них сопровождается увеличением содержания Treg и MDSC в опухолевом окружении [28]. Таким образом, можно предположить наличие следующего процесса: при изначальной недостаточности IL-10 происходит интенсификация и хронизация воспалительных реакций, что с определённого момента запускает процесс патологической толерантности, препятствующий эффективному удалению трансформировавшихся клеток. На этом этапе IL-10 начинает играть патологическую, онкостимулирую-

щую роль, являясь важным компонентом опухолевой иммуносупрессии [23, 29]. В настоящее время клинические испытания проходит противоопухолевый препарат на основе пегилированного IL-10 [24]. Данный цитокин является одним из основных компонентов патологической иммунной толерантности [30].

В опосредованной супрессорной активности миелоидных клеток участвует также TGF-β, который непосредственно угнетает противоопухолевую активность CTL.

Супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSC)

Другой важной популяцией клеток, которая контролирует развитие иммунного ответа, является морфологически и функционально гетерогенная популяция MDSC [31]. Это сравнительно недавно идентифицированная популяция клеток (MDSC) с широким спектром супрессирующих влияний на различные проявления приобретённого и врождённого иммунитета [32]. MDSC активно пролиферируют в воспалительном окружении, в частности в условиях инфекционных заболеваний и при опухолях. В норме координированное и зависимое от патогена, регулируемое Treg и MDSC последовательно-возвратное программирование макрофагов, Th- и T-клеток обеспечивает пластичность иммунного ответа, то есть способность быстро менять направленность иммунных реакций [33].

Ещё одним механизмом иммуносупрессии, опосредованной MDSC, является активация и экспансия Treg, играющих центральную роль в индукции толерантности к опухолевым антигенам. Вызванную MDSC индукцию Treg *in vitro* и *in vivo* наблюдали в исследованиях на моделях опухолей. На модели карциномы толстого кишечника показано, что индуцированное IFN-β повышение продукции TGF-β и IL-10 в MDSC опосредует развитие опухоль-индуцированных $CD4^+$ $CD25^+$Treg [34]. *In vivo* исследования у мышей показали, что MDSC-опосредованная индукция Treg нуждается в аргиназе, но является TGF-β-независимой [35]. P. Pan et al. [36] показали необходимость экспрессии CD40 для MDSC-опосредованной индукции Treg, поскольку CD40-дефицитные MDSC были неспособны поддерживать опухолеспецифическую экспансию Treg. Данные клетки обладают способностью презентировать антигены и вызывать антиген-специфическую толерантность на уровне Т-клеточного рецептора эффекторных клеток, вызывая его диссоциацию. Иммуносупрессивная экспансия MDSC существует и в норме, например, при беременности. Так, у мышей с экспериментально пониженным уровнем MDSC в отличие от мышей контрольной группы отсутствовало потомство [37]. При этом в крови пациентов с опухолями обнаружено повышение, вплоть до десятикратного, количества MDSC [38]. К факторам, стимулирующим экспансию MDSC, относятся COX-2, PGE2, IL-6, GM-CSF, VEGF (опосредовано опухолевой iNOS) [38, 39]. Для активации супрессорной активности MDSC требуются такие факторы, как IFN-β, лиганды для TLR, TGF-β, IL-4, IL-12, вовлекающие передачу сигнала, связанную со STAT1, STAT6, NF-kB [40]. К механизмам супрессорной активности MDSC относятся ферменты IDO, iNOS и аргиназа, опосредующие дефицит аргинина, генерацию NO и орнитина, подавляющие Т-клеточную функцию и индуцирующие апоптоз. Супрессорными факторами MDSC являются и активные формы кислорода [39]. Ингибирование активности аргиназы и iNOS в опухолевых клетках вызывает восстановление Т-клеточного ответа по отношению к опухолевым антигенам. MDSC способствуют активации Treg, при этом презентируют опухоль-ассоциированные антигены [41]. Интересно, что ретиноевая кислота способствует дифференцировке незрелых миелоидных клеток в зрелые дендритные клетки и макрофаги, у которых отсутствует супрессорная активность [38, 42]. Согласно экспериментальным данным, дифференцировка MDSC, опосредованная ATRA (all-transretinoic acid), улучшает эффективность противоопухолевой вакцинации (в частности опухоль-специфичным пептидом RAHYNIVTF) [43]. Как и другие механизмы иммунной толерантности, MDSC также играют двойственную роль при опухолевом росте: с одной стороны, они опосредуют патологическую иммунную толерантность, с другой – при различных инфекционных заболеваниях происходит их усиленная экспансия, например, при болезни Чагаса, и при этом отмечается угнетение опухолевого роста. Экспансия подобных клеток вызывает дисбаланс между усилением иммунной защиты и противовоспалительными процессами адаптивного иммунитета [23, 31].

Различные факторы, продуцируемые клетками злокачественной опухоли, останавливают созревание MDSC клеток в дендритные клетки, гранулоциты и макрофаги, облегчают их поступление в опухоль и накопление

в опухолевом микроокружении. В настоящее время не вполне ясно, как покоящиеся MDSC трансформируются в агрессивные иммуносупрессивные клетки. Однако установлено, что при патологических состояниях повышается аккумуляция факторов роста (GM-CSF и VEGF), хемокинов (CXCL12 и CCL2) и цитокинов (TNF-α, IFN-γ, IL-1β, IL-10 и TGF-β), которые активизируют экспансию MDSC в костном мозге и увеличение количества этих клеток на периферии в очаге воспаления, в том числе в опухоли [40]. MDSC индуцируют состояние локальной и системной иммунной супрессии, которая характеризуется продукцией активных форм кислорода, NO, аргиназы-1 и цитокинов IL-1, IL-6, IL-10 и TNF-β [41].

Выделяют три основных типа MDSC: промиелоцитарные, моноцитарные и гранулоцитарные. В пределах этих трёх типов выделяют более 15 фенотипов. К сожалению, нет полного согласия в том, какие из этих фенотипов MDSC, к настоящему времени оценённых в клинических исследованиях у онкологических больных, являются наиболее клинически значимыми. Например, Dias-Montero et al. выделяют три фенотипа MDSC периферической крови, которые достоверно коррелируют с клиническими эффектами: промиелоцитарный Linlow/$^{+}$HLA-DR^{+}CD33^{+}CD11b^{+}, моноцитарный Linlow/$^{-}$HLA-DR^{-}CD14^{+}CD11b^{+}CD33^{+} и гранулоцитарный CD15^{+}/CD33^{+}/CD11b^{+} Lin^{-}/lowHLA-DR^{-}/low [40]. Лишь небольшое число клинических исследований посвящено определению внутриопухолевых MDSC [38, 43]. Повышенные уровни циркулирующих MDSC обнаруживаются практически при всех вариантах злокачественных опухолей. Во многих случаях они прямо коррелируют с клинической стадией рака, усилением метастазирования и прогнозом заболевания. В настоящее время накапливаются данные о том, что MDSC могут являться важным прогностическим фактором при иммунотерапии и даже предиктивным маркёром клинического ответа на системную химиотерапию при многих солидных опухолях [38]. В ходе экспериментальных и клинических исследований разрабатываются различные подходы к воздействию на MDSC. Они включают в себя блокаду продукции и поступления факторов, продуцируемых опухолью, в костный мозг, подавление генерации MDSC из костномозговых предшественников, предупреждение миграции миелоидных клеток в периферические лимфоидные органы и в опухолевый узел, блокаду иммуносупрессивных свойств MDSC, стимуляцию дифференцировки MDSC в зрелые несупрессорные клетки [38, 44]. Установлено, что MDSC могут быть использованы как диагностические маркёры прежде всего при развитии ранней или поздней иммунной супрессии.

Представленные данные указывают на необходимость определения иммунологических биомаркёров, коррелирующих с течением заболевания и клиническим эффектом терапии у каждого конкретного пациента, что поможет в разработке индивидуальных подходов к лечению онкологических больных и разработке новых более эффективных методов противоопухолевой терапии. Очевидно, что пока наиболее оптимальным является сочетание способов, непосредственно воздействующих на эффекторное звено иммунитета (например, вакцинотерапия), с подавлением/блокадой супрессорного звена (например, воздействие на контрольные точки иммунитета), а также сочетание иммунотерапии и таргетной терапии с классическими методами лечения (химио-, радиотерапия и др.). Принимая во внимание важность поддержания баланса в иммунной регуляции, провели поиск соединений, способных подавлять хроническое воспаление и при этом не имеющих тяжёлых побочных эффектов при длительном применении. Полученные данные о функциональной взаимосвязи TGF-β, Treg и MDSC позволяют более детально понять процессы, происходящие при злокачественных опухолях. Представленная в обзоре информация может быть полезной для поиска новых прогностических факторов и, возможно, разработки новых методов терапии.

Литература

1. *Gajewski T.F.* Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment / T.F. Gajewski, H. Schreiber, Y.X. Fu // Nat. Immunol. – 2013. – Vol. 10, № 14. – P. 1014–1022.

2. *Henson P.M.* Antiinflammatory effects of apoptotic cells / P.M. Henson, D.L. Bratton // J. Clin. Invest. – 2013. – Vol. 7, № 123. – P. 2773–2774.

3. *Роговский В.С.* Механизмы иммунной толерантности при опухолевых заболеваниях и в норме / В.С. Роговский // Российск. иммунол. журнал. – 2015. – Т. 18, № 9. – С. 171–185.

4. *Oft M.* IL-10: master switch from tumor-promoting inflammation to antitumor immunity / M. Oft // Cancer Immunol. Res. – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 194–199.

5. Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis / S.R. Bailey, M.H. Nelson, R.A. Himes et al. // Front. Immunol. – 2014. – № 5. – P. 276.

6. Estrogen enhances the functions of CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T-cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption in vitro / C.Y. Luo, L. Wang, C. Sun, D.J. Li // Cell. Mol. Immunol. – 2011. – № 8. – P. 50–58.

7. *Klocke K.* CTLA-4 expressed by FOXP3⁺ Treg cells prevents inflammatory tissue attack and not T-cell priming in arthritis / K. Klocke, R. Holmdahl, K. Wing // Immunology. – 2017. – Vol. 5, № 12. – P. 1111–1275.

8. STAT3 promotes bone fracture healing by enhancing the FOXP3 expression and the suppressive function of regulatory T-cells / G. Sun, Z. Wang, Y. Ti // APMIS. – 2017. – Vol. 11. – P. 121–137.

9. Amphiregulin activates regulatory T-lymphocytes and suppresses $CD8^+$ T-cell-mediated antitumor response in hepatocellular carcinoma cells / C.H. Yuan, X.M. Sun, C.L. Zhu et al. // Oncotarget. – 2015. – Vol. 31. – P. 138–153.

10. $Foxp3^+$ $CD4^+$ T-cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation / J. Weirather, U.D. Hofmann, N. Beyersdorf et al. // Circ. Res. – 2014. – Vol. 1, № 115. – P. 55–67.

11. *Semin T.L.* What are regulatory T-cells (Treg) regulation in cancer and why? / T.L. Semin // Cancer Biol. – 2012. – Vol. 22. – P. 327–334.

12. *Ranjan A.* Immune consequences of penfluridol treatment associated with inhibition of glioblastoma tumor growth / A. Ranjan, S. Wright, S.K. Srivastava //Oncotarget. – 2017. – Vol. 26. – P. 174–178.

13. Infiltrating myeloid cells exert pro-tumorigenic actions via neutrophil elastase / I. Lerman, M.L. Garcia-Hernandez, J. Rangel-Moreno et al. // Mol. Cancer Res. – 2017. – Vol. 16. – P. 541–553.

14. Enhancement of antitumor immunity by combination of anti-CTLA-4 antibody and radioimmunotherapy through the suppression of Tregs / C.H. Son, J. Bae, H.R. Lee // Oncol. Lett. – 2017. – Vol. 13. – P. 3781–3786.

15. Targeted calcium influx boosts cytotoxic T-lymphocyte function in the tumour microenvironment / K.D. Kim, S. Bae, T. Capece et al. // Nat. Commun. – 2017. – Vol. 15. – P. 365–370.

16. Evaluation of a 12-color flow cytometry panel to study lymphocyte, monocyte, and dendritic cell subsets in humans / P. Autissier, C. Soulas, T.H. Burdo, K.C. Williams // Cytometry. Part A. – 2010. – Vol. 77A. – P. 410–419.

17. *Sinha P.* Myeloid-derived suppressor cells contribute to maintaining allogenic pregnancies (IRC4P. 461) / P. Sinha, D. Carter, S. Ostrand-Rosenberg // J. Immunology. – 2015. – № 194 (Suppl. 1). – P. 57–64.

18. *Whiteside T.L.* What are regulatory T-cells (Treg) regulating in cancer and why? / T.L. Whiteside // Semin. Cancer Biol. – 2012. – Vol. 4, № 22. – P. 327–334.

19. *Khaled Y.S.* Increased levels of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in peripheral blood and tumour tissue of pancreatic cancer patients [Electronic resource] / Y.S. Khaled, B.J. Ammori, E. Elkord // J. Immunol. Res. – 2014. – Vol. 2014. – DOI: 10.1155/2014/879897. – Mode of access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987936/pdf/JIR2014-879897 pdf. – Date of access: 22.05.14.

20. Comparative analysis of monocytic and granulocytic myeloid-derived suppressor cell subsets in patients with gastrointestinal malignancies / A. Duffy, F. Zhao, L. Haile et al. // Cancer Immunol. Immunother. – 2013. – Vol. 62. – P. 299–307.

21. Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer / B. Almand, J.I. Clark, E. Nikitina et al. // J. Immunol. – 2001. – Vol. 166, № 1. – P. 678–689.

22. *Goh C.* Myeloid-derived suppressor cells: the dark knight or the joker in viral infections? / C. Goh, S. Narayanan, Y.S. Hahn // Immunol. Rev. – 2013. – Vol. 255. – P. 210–221.

23. Myeloid suppressor cells induced by hepatitis C virus suppress T-cell responses through the production of reactive oxygen species / R.S. Tacke, H.C. Lee, C. Goh et al. // Hepatol. – 2011. – Vol. 55. – P. 343–353.

24. *Auffray C.* Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells / C. Auffray, M.H. Sieweke, F. Geissmann // Ann. Rev. Immunol. – 2009. – Vol. 27. – P. 669–692.

25. Epstein–Barr virus promotes interferon-α production by plasmacytoid dendritic cells / T.E. Quan, R.M. Roman, B.J. Rudenga et al. // Arthritis Rheum. – 2010. – Vol. 62, № 6. – P. 1693–1701.

26. *Черешнев В.А.* Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А. Черешнев, Е.Ю. Гусев // Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361–368.

27. Myeloid-derived suppressor cells are implicated in regulating permissiveness for tumor metastasis during mouse gestation / L.A. Mauti, M.A. Le Bitoux, K. Baumer et al. // J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 7, № 121. – P. 2794–2807.

28. Effects of Epstein–Barr virus on the development of dendritic cells derived from cord blood monocytes: an essential role for apoptosis / J.J. Wang, Y.F. Li, Y.Y. Jin et al. // Braz. J. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 16, № 1. – P. 19–26.

29. Glycolysis regulates the expansion of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing hosts through prevention of ROS-mediated apoptosis / S.L. Jian, W.W. Chen, Y.C. Su et al. // Cell Death Dis. – 2017. – Vol. 11. – DOI: 10.1038/cddis.2017.192. – Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed pdf: e2779.

30. *Gordon S.* Monocyte and macrophage heterogeneity / S. Gordon, P.R. Taylor // Nat. Rev. Immunol. – 2005. – Vol. 5, № 12. – P. 953–964.

31. Expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells in endometriosis patients: A pilot study / H. Chen, S. Qin, A. Lei et al. // Int. Immunopharmacol. – 2017. – Vol. 47. – P. 150–158.

32. Frontline Science: Myeloid cell-specific deletion of Cebpb decreases sepsis-induced immunosuppression in mice / M.B. McPeak, D. Youssef, D.A. Williams et al. // Leukoc. Biol. – 2017. – Vol. 5 – pii: jlb.4HI1216-537R. DOI: 10.1189/jlb.4HI1216-537R. [Epub ahead of print].

33. Circulating myeloid suppressor cells and their role in tumour immunology / K. Pilatova, E. Budinska, B. Benscikova // Klin. Onkol. – 2017. – Vol. 30. – P. 166–169.

34. Gr-1^{+}CD115^{+} immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host / B. Huang, P.Y. Pan, Q. Li et al. // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66, № 2. – P. 1123–1131.

35. Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T-cells / P. Serafini, S. Mgebroff, K. Noonan, I. Borrello // Cancer Res. – 2008 – Vol. 68, № 13. – P. 5439–5449.

36. Immune stimulatory receptor CD40 is required for T-cell suppression and T regulatory cell activation mediated by myeloid-derived suppressor cells in cancer / P.Y. Pan, G. Ma, K.J. Weber et al. // Cancer Res. – 2010. – Vol. 70, № 1. – P. 99–108.

37. *Abrams S.I.* Editorial: The rebirth of myeloid-derived suppressor cells: from adversary in cancer to ally in reproductive health / S.I. Abrams // Leukoc. Biol. – 2017. – Vol. 101, № 5. – P. 1079–1083.

38. *Du J.* The study of CD14^{+}HLA-DR-/low myeloid-derived suppressor cell (MDSC) in peripheral blood of peripheral T-cell lymphoma patients and its biological function./ J. Du, X. Sun, Y. Song // Cell Mol. Biol. (Noisy-le-grand). – 2017. – Vol. 63, № 3. – P. 62–67.

39. Granulocytic myeloid derived suppressor cells from human cord blood modulate T-helper-cell response towards an anti-inflammatory phenotype / N. Kostlin, M. Vogelmann, B. Spring et al. // Immunology. – 2017. – Vol. 2. – DOI: 10.1111/imm.12751. [Epub ahead of print].

40. Generation and functional characterization of MDSC-like cells / A. Heine, S.A.E. Held, J. Schulte-Schrepping et al. // Oncoimmunology. – 2017. – Vol. 23, № 6. – e1295203. – DOI: 10.1080/2162402X.2017.1295203. eCollection 2017.

41. Accumulation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) induced by low levels of IL-6 correlates with poor prognosis in bladder cancer / G. Yang, W. Shen, Y. Zhang et al. // Oncotarget. – 2017. – Vol. 20. – DOI: 10.18632/oncotarget.16386. [Epub ahead of print].

42. Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorph nuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients / T. Condamine, G.A. Dominguez, J.I. Youn et al. // Immunol. – 2016. – Vol. 1, № 2. – pii: aaf8943. – DOI: 10.1126/sciimmunol.aaf8943. [Epub ahead of print].

43. Neutrophil count is associated with myeloid derived suppressor cell level and presents prognostic value of for hepatocellular carcinoma patients / X. Li, Y.F Xing, A.H. Lei et al. // Oncotarget. – 2017. – Vol. 11, № 8. – P. 24380–24388.

44. *Abedi-Valugerdi M.* Differential effects of low-dose fludarabine or 5-fluorouracil on the tumor growth and myeloid derived immunosuppression status of tumor-bearing mice / M. Abedi-Valugerdi, W. Zheng, F. Benkessou // Int. Immunopharmacol. – 2017. – Vol. 47. – P. 173–181.

References

1. Gajewski T.F., Schreiber H., Fu Y.X. (2013). Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nat. Immunol.* 14 (10): 1014–1022.

2. Henson P.M., Bratton D.L. (2013). Antiinflammatory effects of apoptotic cells. *J. Clin. Invest.* 7 (123): 2773–2774.

3. Rohovskii V.S. (2015). Mekhanizmy immunnoi tolerantnosti pri opukholevykh zabolevaniiakh i v norme [Mechanisms of immune tolerance in tumorous diseases and norma]. *Ros. immunol. zhurnal – Rossiisk. immunol. journal.* 18 (9): 171–185. [in Russian].

4. Oft M. (2014). IL-10: master switch from tumor-promoting inflammation to antitumor immunity. *Cancer Immunol. Res*. 3 (2): 194–199.

5. Bailey S.R., Nelson M.H., Himes R.A., Li Z., Mehrotra S., Paulos C.M. (2014). Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis. *Front. Immunol.* 5: 276.

6. Luo C.Y., Wang L., Sun C., Li D.J. (2011). Estrogen enhances the functions of CD4(+)CD25(+) Foxp3(+) regulatory T cells that suppress osteoclast differentiation and bone resorption in vitro. *Cell. Mol. Immunol.* 8: 50–58.

7. Klocke K., Holmdahl R., Wing K. (2017). CTLA-4 expressed by FOXP3⁺ Treg cells prevents inflammatory tissue attack and not T cell priming in arthritis. *Immunology.* 5 (12): 1111–1275.

8. Sun G., Wang Z., Ti Y., Wang Y., Wang J., Zhao J. et al. (2017). STAT3 promotes bone fracture healing by enhancing the FOXP3 expression and the suppressive function of regulatory T cells. *APMIS*. 11: 121–137.

9. Yuan C.H., Sun X.M., Zhu C.L., Liu S.P., Wu L., Chen H. et al. (2015). Amphiregulin activates regulatory T-lymphocytes and suppresses $CD8^+$ T cell-mediated antitumor response in hepatocellular carcinoma cells. *Oncotarget*. 31: 138–153.

10. Weirather J., Hofmann U.D., Beyersdorf N., Ramos G.C., Vogel B., Frey et al. (2014). A$Foxp3^+$ $CD4^+$ T cells improve healing after myocardial infarction by modulating monocyte/macrophage differentiation. *Circ. Res.* 1 (115): 55–67.

11. Semin T.L. (2012). What are regulatory T cells (Treg) regulation in cancer and why? *Cancer Biol*. 22: 327–334.

12. Ranjan S., Wright S.K. (2017). Srivastava Immune consequences of penfluridol treatment associated with inhibition of glioblastoma tumor growth. *Oncotarget*. 26: 174–178.

13. Lerman I., Garcia-Hernandez M.L., Rangel-Moreno J., Chiriboga L., Pan C., Nastiuk K. (2017). Infiltrating myeloid cells exert Pro-tumorigenic actions via neutrophil elastase. *Mol. Cancer Res.* 16: 541–553.

14. Son C.H., Bae J., Lee H.R., Yang K., Park Y.S. (2017). Enhancement of antitumor immunity by combination of anti-CTLA-4 antibody and radioimmunotherapy through the suppression of Tregs. *Oncol.* Lett. 13: 3781–3786.

15. Kim K.D., Bae S., Capece T., Nedelkovska H., de Rubio R.G., Smrcka A.V. (2017). Targeted calcium influx boosts cytotoxic T lymphocyte function in the tumour microenvironment. *Nat. Commun.* 15: 365–370.

16. Autissier P., Soulas C., Burdo T.H., Williams K.C. (2010). Evaluation of a 12-color flow cytometry panel to study lymphocyte, monocyte, and dendritic cell subsets in humans. *Cytometry. Part A*. 77A: 410–419.

17. Sinha P., Carter D., Ostrand-Rosenberg S. (2015). Myeloid-derived suppressor cells contribute to maintaining allogeneic pregnancies (IRC4P. 461). *J. Immunology.* 194 (1): P. 57–64.

18. Whiteside T.L. (2012). What are regulatory T cells (Treg) regulating in cancer and why? *Semin. Cancer Biol.* 4 (22): 327–334.

19. Khaled Y.S., Ammori B.J., Elkord E. (2014). Increased levels of granulocytic myeloid-derived suppressor cells in peripheral blood and tumour tissue of pancreatic cancer patients [Electronic resource]. *J. Immunol. Res.* 2014. DOI: 10.1155/2014/879897. Mode of access: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3987936/pdf/JIR2014-879897 pdf. Date of access: 22.05.14.

20. Duffy A., Zhao F., Haile L., Gamrekelashvili J., Fioravanti S., Ma C. et al. (2013). Comparative analysis of monocytic and granulocytic myeloid-derived suppressor cell subsets in patients with gastrointestinal malignancies. *Cancer Immunol. Immunother*. 62: 299–307.

21. Almand B., Clark J.I., Nikitina E., van Beynen J., English N.R., Knight S. et al. (2001). Cincreased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer. *J. Immunol.* 166 (1): 678–689.

22. Goh C., Narayanan S., Hahn Y.S. (2013). Myeloid-derived suppressor cells: the dark knight or the joker in viral infections? *Immunol. Rev*. 255: 210–221.

23. Tacke R., Goh C., Courtney J., Polyak S.J., Rosen H. R., Hahn Y. S. (2011). Myeloid suppressor cells induced by hepatitis C virus suppress T cell responses through the production of reactive oxygen species. *Hepatol.* 55: 343–353.

24. Auffray C., Sieweke M.H., Geissmann F. (2009). Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Ann. Rev. Immunol*. 27: 669–692.

25. Quan T.E., Rudenga B.J., Holers V.M., Craft J.E. et al. (2010). Epstein–Barr virus promotes interferon-α production by plasmacytoid dendritic cells. *Arthrit is Rheum.* 62 (6): 1693–1701.

26. Chereshnev V.A., Husev Ye.Yu. (2001). Immunolohiia vospaleniia: rol tsitokinov [Immunology of inflammation: the role of cytokines]. *Meditsinskaia immunolohiia – Medical immunology*. 3 (3): 361–368 [in Russian].

27. Mauti L.A., Le Bitoux M.A., Baumer K., Stehle J.C., Golshayan D., Provero P. et al. (2011). Myeloid-derived suppressor cells are implicated in regulating permissiveness for tumor metastasis during mouse gestation. *J. Clin. Invest.* 7 (121): 2794–2807.

28. Wang J., Li Y.F., Jin Y.Y., Wang X., Chen T. (2012). Effects of Epstein–Barr virus on the development of dendritic cells derived from cord blood monocytes: an essential role for apoptosis. *Braz. J. Infect. Dis.* 16 (1): 19–26.

29. Jian S.L., Chen W.W., Su Y.C., Su Y.W., Chuang T.H., Hsu S.C. et al (2017). Glycolysis regulates the expansion of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing hosts through prevention of ROS-mediated apoptosis. *Cell Death Dis*. 11. DOI: 10.1038/cddis.2017.192. Mode of access: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed pdf: e2779.

30. Gordon S., Taylor P.R. (2005). Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nat. Rev. Immunol.* 5 (12): 953–964.

31. Chen H., Qin S., Lei A., Li X., Gao Q., Dong J. et al. (2017). Expansion of monocytic myeloid-derived suppressor cells in endometriosis patients: A pilot study. *Int. Immunopharmacol.* 47: 150–158.

32. McPeak M.B., Youssef D., Williams D.A., Pritchett C.L., Yao Z.Q., McCall C.E. et al. (2017). Frontline Science: Myeloid cell-specific deletion of Cebpb decreases sepsis-induced immunosuppression in mice. 5. pii: jlb.4HI1216-537R. DOI: 10.1189/jlb.4HI1216-537R. [Epub ahead of print].

33. Pilatova K., Budinska E., Benscikova B., Nenutil R., Sefr R., Fedorova L. et al. (2017). Circulating myeloid suppressor cells and their role in tumour immunology. *Klin. Onkol.* 30: 166–169.

34. Huang B., Pan P.Y., Li Q., Sato A.I., Levy D.E., Bromberg J. et al. (2006). Gr-1^{+}CD115^{+} immature myeloid suppressor cells mediate the development of tumor-induced T regulatory cells and T-cell anergy in tumor-bearing host. *Cancer Res*. 66 (2): 1123–1131.

35. Serafini P., Mgebroff S., Noonan K., Borrello I. (2008). Myeloid-derived suppressor cells promote cross-tolerance in B-cell lymphoma by expanding regulatory T cells. *Cancer Res.* 68 (13): 5439–5449.

36. Pan P.Y., Ma G., Weber K.J., Ozao-Choy J., Wang G., Yin B. (2010). Immune stimulatory receptor CD40 is required for T-cell suppression and T regulatory cell activation mediated by myeloid-derived suppressor cells in cancer. *Cancer Res.* 70 (1): 99–108.

37. Abrams S.I. (2017). Editorial: the rebirth of myeloid-derived suppressor cells: from adversary in cancer to ally in reproductive health. *Biol.* 101 (5): 1079–1083.

38. Du J., Sun X., Song Y. (2017). The study of CD14^{+}HLA-DR-/low myeloid-drived suppressor cell (MDSC) in peripheral blood of peripheral T-cell lymphoma patients and its biological function. *Cell Mol. Biol.* (Noisy-le-grand). 63 (3): 62–67.

39. Kostlin N., Vogelmann M., Spring B., Schwarz J., Feucht J., Hartel C. et al. (2017). Granulocytic myeloid derived suppressor cells from human cord blood modulate T-helper-cell response towards an anti-inflammatory phenotype. Immunology. 2. DOI: 10.1111/imm.12751. [Epub ahead of print].

40. Heine A., Held S.A.E., Schulte-Schrepping J., Wolff J.F.A., Klee K., Ulas T. et al. (2017). Generation and functional characterization of MDSC-like cells. *Oncoimmunology*. 23 (6). e1295203. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1295203. eCollection 2017.

41. Yang G., Shen W., Zhang Y., Liu M., Zhang L., Liu Q. et al. (2017). Accumulation of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) induced by low levels of IL-6 correlates with poor prognosis in bladder cancer. *Oncotarget.* 20. DOI: 10.18632/oncotarget.16386. [Epub ahead of print].

42. Condamine T., Dominguez G.A., Youn J.I., Kossenkov A.V., Mony S., Alicea-Torres K. et al. (2016). Lectin-type oxidized LDL receptor-1 distinguishes population of human polymorph nuclear myeloid-derived suppressor cells in cancer patients. *Immunol.* 1 (2). pii: aaf8943. DOI: 10.1126/sciimmunol.aaf8943. [Epub ahead of print].

43. Li X., Xing Y.F., Lei A.H., Xiao Q., Lin Z.H., Hong Y.F. et al. (2017). Neutrophil count is associated with myeloid derived suppressor cell level and presents prognostic value of for hepatocellular carcinoma patients. *Oncotarget.* 11 (8): 24380–24388.

44. Abedi-Valugerdi M., Zheng W., Benkessou F., Zhao Y., Hassan M. (2017). Differential effects of low-dose fludarabine or 5-fluorouracil on the tumor growth and myeloid derived immunosuppression status of tumor-bearing mice. *Int. Immunopharmacol.* 47: 173–181.

О.В. Кузьменко, П.П. Сорочан, І.М. Пономарьов, В.Г. Шевцов

ІМУНОРЕГУЛЯТОРНІ МЕХАНІЗМИ ПРИ ПУХЛИННОМУ РОСТІ

Обговорюється проблема імунорегуляторних механізмів при пухлинному рості. Головна увага приділяється участі в ангіогенезі клітин супресорів різного походження: Т-регуляторних, клітин-супресорів мієлоїдного походження. Розглянуто питання порушення регуляції імунозапальної відповіді, що призводять до різних патологічних станів, пов'язаних з ростом пухлин. Імовірно, важливе значення при цьому має формування імунологічної толерантності, що запускається імунозапальним процесом, котрий не завершується. Висвітлено механізми, які пов'язують розвиток пухлин, толерантність і хронічну запальну реакцію, а також можливу регулюючу роль ряду лікарських речовин у цих процесах.

Ключові слова: *трансформуючий ростовий фактор, регуляторні Т-лімфоцити, клітини-супресори мієлоїдного походження, протипухлинний імунітет.*

Ye.V. Kuzmenko, P.P. Sorochan, I.N. Ponomariov, V.H. Shevtsov

IMMUNOREGULATORY MECHANISMS IN TENSIONAL GROWTH

Discusses the problem of regulatory immune mechanisms in the tumor growth. The focus is on the problem of participation in angiogenesis suppressor cells of different origin: T-regulatory cells, suppressor cells of myeloid origin. The review considers the issues of violation of the regulation of the inflammatory response, which lead to various pathological states (tumor growth, etc.). Presumably important here is the formation of immunological tolerance, inflammatory process which no finished. The mechanisms that link the development of tumors, tolerance and chronic inflammatory response, and possible regulatory role of some drugs in these processes.

Keywords: *transforming growth factor, regulatory T-lymphocytes, myeloid-derived suppressor cells, antitumor immunity.*

Надійшла до редакції 26.10.17

Контактна інформація

Кузьменко Олена Вікторівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григорьєва НАМН України».

Адреса: Україна, 61024, м. Харків, вул. Пушкінська, 82.

Тел.: +380678125006.

E-mail: evkyzmenko@ukr.net.

Сорочан Павло Павлович – кандидат медичних наук, завідуючий лабораторією радіаційної імунології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григорьєва НАМН України».

Пономарьов Ігор Миколайович – доктор медичних наук, завідуючий відділенням онкохірургії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григорьєва НАМН України».

Шевцов Василь Григорович – лікар-хірург-онколог відділення онкохірургії ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григорьєва НАМН України».

УДК 616.153.915:575.174.015.3

Є.О. Мазніченко, О.О. Якименко

Одеський національний медичний університет

ДОСВІД ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *SLCO1B1* У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРЛІПІДЕМІЄЮ

Вивчали поширеність поліморфізму гена SLCO1B1 у пацієнтів кардіологічного відділення з гіперліпідемією БПМЦ УК №1. Було виявлено 70 (55,1%) носіїв «дикого» типу *c.521TT*, 47 (37%) пацієнтів з генотипом c.521TC та 10 (7,9%) пацієнтів з генотипом *c.521CC*. Використаний алгоритм для індивідуального підбору максимальної дози статину та рекомендовано до практичного застосування експертами Європейського наукового фонду.

Ключові слова: *фармакогенетичне тестування, гіперліпідемія, поліморфізм гена SLCO1B1.*

Вступ

Згідно з останніми європейськими рекомендаціями з керування дисліпідемій статини є препаратами першої лінії вибору в управлінні дисліпідеміями, що приводять до зниження ризику виникнення несприятливих клінічних результатів і серцево-судинних катастроф [1].

Терапія статинами є довготривалою, тому завжди існує ризик виникнення побічних реакцій, що може стати причиною відсутності комплайєнса та припинення прийому ліків [2–4]. Тому важливо при застосуванні статинів враховувати різноманітні фактори, зокрема генетичні особливості пацієнта, що можуть впливати на фармакологічну відповідь [5, 6].

Розвиток побічних реакцій при терапії статинами, за даними літератури, відбувається у 10–15% пацієнтів [3] і характеризується диспептичними розладами, зокрема метеоризмом, відчуттям нудоти, абдомінальним болем, порушенням функції печінки з безсимптомним підвищенням рівня активності трансаміназ, відчуттям болю, що локалізується у м'язах і суглобах з різним ступенем вираженості, рідше міотоксичністю, а саме міалгією, що може бути без підвищення креатинфосфокінази, міозиту та у тяжких випадках рабдоміолізу. Застосування статинів посилює ризик підвищення рівня глюкози в крові та розвитку цукрового діабету 2-го типу [3, 5, 7–10].

Варіабельність фармакологічної відповіді залежить від індивідуальних генетичних особливостей, що асоційовані з поліморфізмом генів (однонуклеатидні заміни, делеції, інсерції, дуплікації та ін.), продукти яких впливають на процеси фармакокінетики та фармакодинаміки [2, 4, 5]. Після перорального прийому статинів із кишечника по системі ворітної вени вони потрапляють до печінки, зокрема гепатоцитів. Подальший метаболізм статинів відбувається за участі ферментів мікросомального окиснення та глюкурування [5, 11]. Транспорт органічних аніонів, що беруть участь у виведенні статинів печінкою у жовч, обумовлений участю білків-транспортерів, зокрема транспортера органічних аніонів OATP1B1, який кодується геном *SLCO1B1* [6, 12].

Зараз відомо 18 алельних варіантів гена *SLCO1B1*, найпоширенішими були *c.388A>G*, *c.463C>A* та *c.521T>C* [13]. Частота розвитку статин-асоційованої міопатії має чіткий взаємозв'язок з поліморфізмом гена *SLCO1B1*, що було продемонстровано у багатьох дослідженнях, зокрема у SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) [14]. Носійство алеля *C* за алельним варіантом гена *SLCO1B1·5* (*T521C*) при прийомі статинів у декілька разів підвищує ризик розвитку міопатій [2, 15].

Фармакогенетичне тестування є найбільш поширеним методом визначення біомаркерів, що асоційовані зі зміною фармакологічної відповіді, яка визначається за допомогою поліме-

© Є.О. Мазніченко, О.О. Якименко, 2018

разної ланцюгової реакції [11, 16]. З метою запобігання розвитку побічних реакцій в залежності від фармакологічного біомаркера був розроблений алгоритм для індивідуального підбору максимальної дози статину відповідно до генотипу *SLCO1B1* (табл. 1) [5, 6] та рекомендований до практичного застосування експертами Європейського наукового фонду [6].

Таблиця 1. Алгоритм вибору дози статинів, мг/добу, у хворих з гіперліпідемією в залежності від варіанта гена SLCO1B1

Статини	*c.521TT (AA норма)*	*c.521TC (A/a гетерозигота)*	*c.521CC (a/a мутація)*
Симвастатин	80	40	20
Атровастатин	80	40	20
Правастатин	80	40	40
Розувастатин	40	20	20
Флувастатин	80	80	80

Метою роботи було підвищення ефективності лікування хворих з гіперліпідемією шляхом визначення поліморфізму Val174Ala гена *SLCO1B1*, для індивідуального підбору дози статину та прогнозування несприятливих ефектів на тлі статинотерапії, зважаючи на клінічні, лабораторні показники та генетичні особливості пацієнта.

Матеріал і методи

Проведений ретроспективний аналіз даних лабораторних показників за 2014–2017 рр. у 2325 хворих на дисліпідемію кардіологічного відділення багатопрофільного медичного центру Університетської клініки № 1 (БПМЦ УК № 1) у м. Одеса у віці (58±12) років, із них 1422 жінки (61,2%) та 903 чоловіки (38,8%) з діагнозом гіперліпідемія, тип IIa за D. Fredrickson, яким було призначено статинотерапію. Згідно з отриманими даними була виділена група ризику виникнення несприятливих ефектів на тлі статинотерапії та проведено комплексне клінічне, лабораторне та генетичне дослідження у 127 пацієнтів у віці (54±8) років, у тому числі 72 жінки (56,7%) та 55 чоловіків (43,3%), з гіперліпідемією. Усім пацієнтам було проведено фармакогенетичне тестування за алельним варіантом *SLCO1B1* (*c.521T>C*, Val174Ala) за допомогою методу Real Time PCR після попереднього виділення ДНК з букального зскрібка. На наступному етапі порівнювали отримані дані щодо частоти зустрічальності генотипу *SLCO1B1* за алельним варіантом *SLCO1B1·5* (*c.521T>C*, Val174Ala) з аналогічними дослідженнями в Росії та Бразилії, у яких були описані пацієнти з гіперліпідемією (табл. 2). Отримані статистичні дані були оброблені з використанням хі-квадрата (χ^2) Пірсона та програми Statistica.

Результати

За даними фармакогенетичного тестування за SLCO1B1 серед 127 пацієнтів кардіологічного відділення БПМЦ УК № 1 з гіперліпідемією у 70 (55,1%) виявлено генотип «дикого» типу *c.521TT*, у 47 (37%) – генотип c.521TC та у 10 (7,9%) пацієнтів – генотип c.521CC [16] (табл. 2).

При проведенні порівняльного аналізу результатів, отриманих в Росії та Бразилії, статистично значущих відмінностей між частотою зустрічальності гена поліморфізму *SLCO1B1* у пацієнтів БПМЦ УК № 1 та результатів дослідження, проведеного в м. Ярославлі (Росія), не виявлено. Фармакогенетичне тестування виявило відносно велику кількість пацієнтів з поліморфізмом даного гена,

Таблиця 2. Порівняння частоти даних зустрічальності генотипу алельного варіанта SLCO1B1·5 (c.521T>C, rs4149056) серед пацієнтів з гіперліпідемією нашого дослідження з даними аналогічного дослідженя, проведеного в Росії та Бразилії

Країна проведення	n	TT	χ^2	TC	χ^2	CC	χ^2
ПМЦ УК № 1, Одеса, Україна	127	70 (55,1%)	–	47 (37%)	–	10 (7,9%)	–
Ярославль, Росія	1071	665 (62%)	2,38 p>0,05	346 (32%)	1,139 p>0,05	60 (5,6%)	1,168 p>0,05
Бразилія	216	152 (70,4%)	8,149 p<0,01	59 (27,3%)	3,519 p>0,05	5 (2,3%)	6,086 p<0,05

Примітка. Дані наведених досліджень порівнювали лише з даними нашого дослідження.

що асоціюється з ризиком розвитку небажаних реакцій [17] (табл. 2).

Частота зустрічальності генотипу *c.521TT* у пацієнтів відділення БПМЦ УК № 1 55,1% є меншою у порівнянні з такою в Бразилії, де становить 70,4% (p<0,01). Частота зустрічальності генотипу c.521TC 37% у нашому дослідженні статистично не відрізнялась від такої у Бразилії – 27,3% (p>0,05). Поширеність генотипу *c.521CC* 7,9% у пацієнтів кардіологічного відділення БПМЦ УК № 1 з гіперліпідемією є більшою, ніж у Бразилії – 2,3% (p<0,05) [17], табл. 2.

Усім хворим на підставі результатів фармакогенетичного тестування в залежності від виявленого генотипу *SLCO1B1* була призначена індивідуальна доза статину відповідно до алгоритму вибору дози згідно з даними клінічного та лабораторного обстеження (див. табл. 1) [18].

Відомо, що поширеність генотипу *c.521* є різною у різних етносів. Так, алелі *c.521C* достовірно корелювали з широтами північної півкулі; алелі c.521C частіше поширені в Європі і мають низьку поширеність в Африці та Азії [5, 6, 13, 15]. Поширеність генотипу *c.521TT* (70,4%) та *c.521CC* (2,3%) у бразильських пацієнтів з гіперліпідемією відрізняється від такої у пацієнтів м. Одеси, де становить 55,1 та 7,9% відповідно.

Висновки

1. Виявлено, що у хворих з гіперліпідемією частота зустрічальності гетерозиготного (генотип *c.521TC*) і гомозиготного (генотип *c.521CC*) носійства алельного варіанта *SLCO1B1* складає 37 та 7,9% відповідно, що асоційовано з середнім і високим ризиком розвитку побічних реакцій на тлі статинотерапії.

2. Встановлено, що в порівнянні з дослідженням, проведеним у Бразилії, частота зустрічальності генотипу *c.521TT* (70,4%) та *c.521CC* (2,3%) у бразильських пацієнтів з гіперліпідемією відрізняється від частоти зустрічальнсті генотипу *c.521* у пацієнтів Одеси, у яких частота c.521TT дорівнює 55,1% та c.521CC – 7,9%.

3. Обгрунтовано, що фармакогенетичне тестування поліморфізму гена *SLCO1B1* є перспективним методом вибору щодо персоналізованого підходу в лікуванні дисліпідемій та визначення максимальних доз статинів, що дозволяє вчасно запобігти виникненню статин-індукованих побічних ефектів та покращити результати проведеної терапії.

Література

1. *Бугаенко В.В.* Статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистого риска: новый взгляд на старую проблему / В.В. Бугаенко // Український кардиол. журнал. – 2014. – № 3. – С. 103–108.

2. *Хохлов А.А*. Аспекты безопасного применения статинов: межлекарственное взаимодействие, фармакогенетические вопросы / А.А. Хохлов, Д.А. Сычев, А.М. Сироткина // Universum: Медицина и Фармакология: электрон. научн. журнал. – 2016. – № 1–2 (24). – URL: http://7universum.com/ru/med/archive/item/2950.

3. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel / M. Banach, M. Rizzo, P.P. Toth et al. // Arch. Med. Sci. – 2015. – № 11 (1). – P. 1–23.

4. The SLCO1B1·5 genetic variant is associated with statin-induced side effects / D. Voora, S.H. Shah, I. Spasojevic, S. Ali et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – № 54 (17). – P. 1609–1616.

5. Значение генетических факторов в прогнозировании побочных действий статинов / Р.Е. Казаков, В.А. Евтеев, О.В. Муслимова и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8. – С. 691–698.

6. *Шуев Г.Н.* Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием статин-индуцированной миопатии, уровень витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями / Г.Н. Шуев, Д.А.Сычев, А.В. Грачев // Креативная кардиология. – 2015. – № 4. – С. 40–45.

7. *Bays H*. Statinsafety: an over view and assessment of the data / H. Bays // Am. J. Cardiol. – 2006. – № 97 (8A). – P. 6–26.

8. SLCO1B1 Genetic variant associated with statin-induced myopathy: A proof-of concept study using the clinical practice research datalink / D.F. Carr, H. O'Meara, A.L. Jorgensen et al. // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2013. – № 94 (6). – P. 695–70.

9. FDA expands advice on statin risks. http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCm293705.pdf.

10. The role of vitamin D and SLCO1B1·5 gene polymorphism in statin-associated myalgias / R. Linde, L. Peng, M. Desai, D. Feldman // Dermatoendocrinology. – 2010. – № 2 (2). – P. 77–84.

11. *Середенин С.Б.* Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середенин. – Москва: МИА, 2004. – 303 с.

12. Guidance for industry clinical pharmacogenomics: premarket evaluation in early-phase clinical studies and recommendations for labeling. http://www.fda.gov/downloads/gs/guidancecompliance-regulatoryinformation/guidances/ucm337169.pdf.

13. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European and African-Americans / R.G. Tirona, B.F. Leake, G. Merino et al. // The Journal of Biological Chemistry. – 2001. – № 276 (38). – P. 35669–35675.

14. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genomewide study / E. Link, S. Parish, J. Armitage et al. // New Engl. J. Med. – 2008. – № 359 (8). – P. 789–799.

15. Распространенность полиморфного маркера гена SLCO1B1 у пациентов с дислипидемией и системным атеросклерозом / А.М. Сироткина, А.Л. Хохлов, Е.А. Воронина и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2013. – № 12 (апрель). Специальный выпуск. – С. 22.

16. Клиническая фармакология: учебник для вузов / под ред. В.Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – 2009. – 1056 с.

17. SLCO1B1 gene variability influences lipid-lowering efficacy on silvastatin therapy in Southern Brazilians / V.A. Sortica, M. Fiegenbaum, L.O. Lima et al. // Clin. Chem. Lab. Med. – 2012. – № 50 (3). – P. 441.

18. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB / L. Becquemont, A. Alfirevic, U. Amstutz et al. // Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Pharmacogenomics. – 2011. – № 12 (1). – P. 113–124.

References

1. Buhaienko V.V. (2014). Statiny v pervichnoi i vtorichnoi profilaktike serdechno-sosudistoho riska: novyi vzhliad na staruiu problemu [Statins in primary and secondary prevention of cardiovascular risk: a new look at the old problem]. *Ukrainskii kardiol. zhurnal – Ukrainian cardiologist journal*. 3: 103–108. [in Russian].

2. Khokhlov A.A., Sychev D.A., Sirotkina A.M. (2016). Aspekty bezopasnoho primeneniia statinov: mezhlekarstvennoie vzaimodeistviie, farmakoheneticheskiie voprosy [Aspects of safe use of statins: inter-drug interactions, pharmacogenetic issues]. *Universum: Meditsina i farmakolohiia: electron. nauchn. zhurn. – Universum: Medicine and Pharmacology: electron. scientific. journal.* 1–2 (24). URL: http://7universum.com/ru/med/archive/item/2950. [in Russian].

3. Banach M., Rizzo M., Toth P.P., Farnier M., Davidson M.H., Al-Rasadi K. et al. (2015). Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch. Med. Sci.* 11 (1): 1–23.

4. Voora D., Shah S.H., Spasojevic I., Ali S., Reed C.R., Salisbury B.A. et al. (2009). The SLCO1B1·5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J. Am. Coll. Cardiol*. 54 (17): 1609–1616.

5. Kazakov R.E., Yevteiev V.A., Muslimova O.V., Mazerkina I.A. (2016). Znacheniie heneticheskikh faktorov v prohnozirovanii pobochnykh deistvii statinov [The importance of genetic factors in predicting the side effects of statins]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnych issledovanii – International Journal of Applied and Fundamental Research*. 8: 691–698. [in Russian].

6. Shuev H.N., Sychev D.A., Hrachev A.V. (2015). Polimorfizm hena SLCO1B1, assotsiirovannyi s razvitiem statin-indutsirovannoi miopatii, uroven vitamina D u rossiiskikh patsientov s hiperlipidemiiami [Polymorphism of the SLCO1B1 gene associated with the development of statin-induced myopathy, the level of vitamin D in Russian patients with hyperlipidemia]. *Kreativnaia kardiolohiia – Creative cardiology*. 4: 40–45. [in Russian].

7. Bays H. (2006). Statinsafety: an over view and assessment of the data. *Am. J. Cardiol*. 97 (8A): 6–26.

8. Carr D.F., O'Meara H., Jorgensen A.L., Campbell J., Hobbs M., McCann G. et al. (2013). SLCO1B1 Genetic variant associated with statin-induced myopathy: A proof-of concept study using the clinical practice research datalink. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 94 (6): 695–670.

9. FDA expands advice on statin risks http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/Consumer Updates/UCm293705.pdf.

10. Linde R., Peng L., Desai M., Feldman D. (2010). The role of vitamin D and SLCO1B1·5 gene polymorphism in statin-associated myalgias. *Dermatoendocrinology.* 2 (2): 77–84.

11. Seredenin S.B. (2004). Lektsii po farmakohenetike [Lectures on pharmacogenetics]. Moskow: MIA. 303 p. [in Russian].

12. Guidance for industry clinical pharmacogenomics: premarket evaluation in early-phase clinical studies and recommendations for labeling. Electronic resource: http://www.fda.gov/downloads/gs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm337169.pdf.

13. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G., Kim R.B. (2001). Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European and African-Americans. *The Journal of Biological Chemistry*. 276 (38): 35669–35675.

14. Link E., Parish S., Armitage J., Bowman L., Heath S., Matsuda F. et al. (2008). SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genomewide study. *New Engl. J. Med*. 359 (8): 789–799.

15. Sirotkina A.M., Khokhlov A.L., Voronina Ye.A., Mohutov M.S., Driazhenkova I.V., Tzariova I.N. et al. (2013). Rasprostranennost polimorfnoho markera hena SLCO1B1 u patsientov s dislipidemiiei i sistemnym aterosklerosom [Prevalence of the polymorphic marker of the gene in patients with dyslipidemia and systemic atherosclerosis]. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika – Cardiovascular therapy and prevention*. 12 (april). Spetsialnyi vypusk. 22. [in Russian].

16. Kukes B.H. (Eds.). (2009). Klinicheskaia farmakolohiia: uchebnik dlia vuzov [Clinical pharmacology: a textbook for universities]. (4 ed.). 1056 p. [In Russian].

17. Sortica V.A., Fiegenbaum M., Lima L.O., Van der Sand C.R., Van der Sand L.C., Ferreira M.E. et al. (2012). SLCO1B1 gene variability influences lipid-lowering efficacy on silvastatin therapy in Southern Brazilians. *Clin. Chem. Lab. Med.* 50 (3): 441.

18. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U., Brauch H., Jacqz-Aigrain E., Laurent-Puig P. et al. (2011). Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB. Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 12 (1): 113–124.

Е.А. Мазниченко, Е.А. Якименко

ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *SLCO1B1* У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

Изучали распространённость полиморфизма гена *SLCO1B1* у пациентов кардиологического отделения МПМЦ УК № 1. Было выявлено 70 (55,1%) носителей «дикого» типа *c.521TT*, 47 (37%), носителей генотипа *c.521TC* и 10 (7,9%) пациентов с гомозиготным (с.521СС) носительством аллельного варианта *SLCO1B1*. Использован алгоритм для индивидуального подбора максимальной дозы статина и рекомендован к практическому применению экспертами Европейского научного фонда.

Ключевые слова: *фармакогенетическое тестирование, гиперлипидемия, полиморфизм гена SLCO1B1.*

Ye.O. Maznichenko, O.O. Yakimenko

EXPERIENCE IN DETERMINING POLYMORPHISM OF THE SLCO1B1 GENE IN PATIENTS WITH HYPERLIPIDEMIA

It was studied the prevalence of polymorphism of the *SLCO1B1* gene in patients multiprofile medical center of University clinic № 1. As a result of the study, there were identified 70 (55.1%) carriers of the «wild» type *c.521TT*, 47 (37%) genotype *c.5221T* and 10 (7.9%) patients with homozygous (*c.521CS*) carriage of the allelic variant of *SLCO1B1*. An algorithm has been used for individual selection of the maximum dose of statin and recommended for practical use by experts of the European Science Foundation.

Keywords: *pharmacogenetic testing, hyperlipidemia, polymorphism of the SLCO1B1 gene.*

Надійшла до редакції 14.03.18

Контактна інформація

Мазніченко Єгор Олександрович – магістр загальної практики – сімейної медицини, аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії Одеського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9.

Тел.: +380979411829.

E- mail: iegormaznichenko@gmail.com.

Якименко Олена Олександрівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії Одеського національного медичного університету.

УДК 617.713-001-06:612-017.1]-092.9

С.В. Нестерук, І.М. Кліщ

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО ТА КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ В КРОВІ КРОЛІВ ЗА УМОВ МЕХАНІЧНОЇ НЕПРОНИКАЮЧОЇ ТРАВМИ РОГІВКИ

Наведені дані про вплив механічної непроникаючої травми рогівки на показники гуморального та клітинного імунітету в крові кролів. Експериментальна непроникаюча травма рогівки супроводжується пригніченням факторів гуморального імунітету в ранній посттравматичний період з максимальним зниженням на 14-ту добу спостереження та вираженим порушенням клітинного імунітету у вигляді дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів з переважним зменшенням Т-супресорів і прогресивним збільшенням імунорегуляторного індексу.

Ключові слова: *механічна непроникаюча травма, рогівка, імунітет.*

Вступ

Травми органа зору в мирний і воєнний час є важкою офтальмологічною патологією, яка часто зумовлює зниження або втрату зору, а нерідко і втрату ока [1]. Крім того, актуальність проблеми травми ока в сучасній офтальмології обумовлена її високою поширеністю, тяжкістю і поліморфізмом клінічних проявів. Серед загальної кількості травм питома частка ураження очей є досить значною і становить 3–8%. В останнє десятиліття серед захворювань органа зору, що призводять до інвалідності, травми впевнено займають перше місце (22,8% первинних інвалідів, а серед осіб працездатного віку – 30%) [2]. В Україні наслідки травм ока також займають одне з чільних місць серед причин первинної очної інвалідності та складають 25,5% [3]. Серед уражень очей захворювання і травми рогівки є однією з провідних причин, що обумовлюють необоротну втрату зору, складаючи від 6,6 до 39,3% випадків усієї сліпоти у світі [4].

В патогенезі запального процесу травмованого ока імунна система відіграє важливу роль, зокрема, розвиток і динаміка реакцій клітинного імунітету тісно пов'язані з характером перебігу захворювання. Імунна привілейованість органа зору та його стійкість до шкідливої дії різних чинників визначаються особливостями його місцевої організації і системних механізмів відповіді на антиген [5, 6]. Є дані, що постконтузійній стрес є індуктором розвитку імунодефіцитів, до яких приєднуються зміни місцевого імунітету при тупій травмі органа зору [7].

Мета роботи – дослідити динаміку показників гуморального та клітинного імунітету в крові кролів за умови механічної непроникаючої травми рогівки.

Матеріал і методи

Дослідження проведені на 24 статевозрілих кролях породи шиншила (масою 2,5–3,0 кг) із дотриманням правил «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [8], а також відповідно до «Науково-практичних рекомендацій із утримання лабораторних тварин і роботи з ними» [9]. Кролі отримували повноцінне збалансоване харчування і перебували в належних санітарно-гігієнічних умовах віварію ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Експериментальна модель пошкодження рогівки відтворювалась на обох очах тварини під місцевою епібульбарною анестезією 0,5%-вим розчином алкаїну та ретробуль-

© С.В. Нестерук, І.М. Кліщ, 2018

барною анестезією 2%-вим розчином лідокаїну 1,0 мл. Трепаном діаметром 7 мм у верхній половині рогівки наносили концентричну епітеліальну насічку, в межах якої одноразовим офтальмологічним скальпелем видаляли епітелій разом з переднім шаром строми рогівки (викроювали клапоть товщиною до 0,2 мм). Контроль відтворення ерозії здійснювали методом забарвлення рогівки 0,5%-вим розчином флюоресцеїну.

Тварин поділили на п'ять груп: контрольна група – інтактні тварини (6 особин); 1-ша дослідна група – термін спостереження через 3 доби після травми (18 кролів); 2-га дослідна група – через 7 діб після травми (14 кролів); 3-тя дослідна група – через 10 днів після травми (10 кролів); 4-та дослідна група – термін спостереження через 14 діб після травми (6 кролів). Забір крові у різні терміни спостереження проводили з вушної вени зовнішнього краю вуха кролів. Концентрацію імуноглобулінів класу A, M, G визначали за допомогою імуноферментного методу на аналізаторі STAT-Fax з використанням наборів реагентів GeneTex (США) згідно з інструкціями фірми-виробника. Стан клітинного імунітету оцінювали за змістом $CD4^+$, $CD8^+$ і імунорегуляторного індексу $CD4^+/CD8^+$. Зразки аналізували на проточному цитофлуориметрі Epics-XL виробництва Beckman Coulter (США) [10].

Статистичну обробку цифрових даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення Excel (Microsoft, США) та STATISTICA 6.0 (Statsoft, США) з використанням непараметричних методів оцінки одержаних даних. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії і похибки середньої (m). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою критерію Манна–Уїтні. Зміни вважали статистично достовірними при $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

Гуморальний імунітет забезпечується імуноглобулінами різних класів, в основному IgM, IgG, IgA, які синтезуються плазматичними клітинами, що є кінцевим етапом диференціювання В-лімфоцитів під впливом антигенного стимулу і хелперного сигналу [11]. Вивчення концентрації IgM, IgG, IgA у сироватці крові в посттравматичному періоді непроникаючої механічної травми рогівки виявило їх суттєві зміни в усі терміни спостереження (табл. 1).

Так, уже через 3 доби спостереження відмічалось достовірне зменшення концентрації IgA на 19,1%, IgM на 33,7% та IgG на 51,9% відносно таких у тварин контрольної групи.

На 7-му добу посттравматичного періоду спостерігалася стабілізація концентрації основних класів імуноглобулінів у сироватці крові, оскільки достовірної різниці між даними на 3-тю та 7-му доби спостереження не відмічалося. Проте стосовно контролю рівень IgA був на 23,4%, IgM на 37,2% та IgG на 55,4% достовірно меншим.

На 10-ту добу спостереження концентрації IgM, IgG, IgA продовжували знижуватися. Так, концентрація IgA була на 18,0% ($p<0,05$) меншою відносно даних на 7-му добу спостереження та на 37,2% меншою відносно даних контрольної групи. Концентрація IgM була на 16,3% ($p<0,02$) меншою відносно даних на 7-му добу спостереження та у 1,9 раза меншою відносно даних контрольної групи. Концентрація IgG була на 25,6% ($p<0,001$) меншою відносно даних на 7-му добу спостереження та у 3,0 рази меншою відносно даних контрольної групи.

На 14-ту добу спостереження концентрація основних класів імуноглобулінів у си-

Таблиця 1. Динаміка показників гуморальної ланки імунного захисту в сироватці крові кролів за умови механічної непроникаючої травми рогівки (M±m)

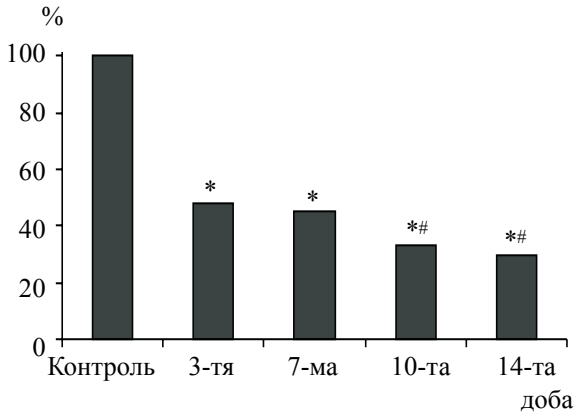
Показник, мг/мл	Контроль (n=6)	1-ша група – 3-тя доба (n=18)	2-га група – 7-ма доба (n=14)	3-тя група – 10-та доба (n=10)	4-та група – 14-та доба (n=6)
Ig A	0,94±0,03	0,76±0,06*	0,72±0,04* $p_1>0,05$	0,59±0,03* $p_2<0,05$	0,45±0,03* $p_3<0,02$
Ig M	1,96±0,08	1,30±0,05*	1,23±0,04* $p_1>0,05$	1,03±0,06* $p_2<0,02$	0,78±0,04* $p_3<0,02$
Ig G	3,95±0,11	1,90±0,10*	1,76±0,08* $p_1>0,05$	1,31±0,04* $p_2<0,001$	1,16±0,03* $p_3<0,05$

Примітка. $p<0,05$; * різниця достовірна між контрольною і дослідними групами; p_1 – між 1-ю і 2-ю групами; p_2 – між 2-ю і 3-ю; p_3 – між 3-ю і 4-ю групами.

Тут і в табл. 2.

роватці крові досягла максимального зниження відносно контрольної групи. Так, концентрація IgA була на 23,7% (p<0,02) меншою відносно даних на 7-му добу спостереження та у 2,1 раза меншою відносно даних контрольної групи. Концентрація IgM була на 24,3% (p<0,02) меншою відносно даних на 7-му добу спостереження та у 2,5 раза меншою відносно даних контрольної групи. Концентрація IgG була на 11,4% (p<0,05) меншою відносно даних на 7-му добу спостереження та у 3,4 раза меншою відносно даних контрольної групи.

Серед трьох основних класів імуноглобулінів найвираженіших змін у сироватці крові зазнав IgG (рисунок), при цьому відомо [12],



Динаміка концентрації IgG у сироватці крові експериментальних тварин у відсотках:
* достовірність відмінностей показників відносно контрольної групи;
# достовірність відмінностей показників між дослідними групами

що тканинно-специфічні антитіла в основному відносяться саме до класів G та M. Зниження концентрації IgG вказує на виражену активацію імунних реакцій в організмі, яка значно послаблюється в результаті надмірного ендотоксикозу у процесі захворювання.

Результати дослідження основних показників клітинного імунітету в крові кролів за умови механічної непроникаючої травми рогівки представлені в табл. 2.

Рівень Т-хелперів на 3-тю добу експерименту достовірно знизився на 25,0% відносно такого у контрольній групі. На 7-му добу спостереження досліджуваний показник знизився ще більше – на 34,1% (p<0,05). При цьому рівень Т-хелперів на 12,2% був достовірно нижчим відносно показника на 3-тю добу експерименту. На 10-ту добу спостереження рівень Т-хелперів стабілізувався, достовірно не відрізняючись від показника на 7-му добу експерименту, але залишаючись на 35,9% нижчим за показник контрольної групи (p<0,05). На 14-ту добу спостереження досліджуваний показник залишався достовірно нижчим за рівень контрольної групи на 39,6%.

Т-супресори – клітини, що пригнічують активацію клітинного і гуморального імунітету, впливаючи на механізми міжклітинної взаємодії, а також регулюють якісний склад популяцій лімфоцитів [11]. Щодо динаміки рівня Т-супресорів у крові в процесі експерименту, то вона була аналогічною, проте більш вираженою. Так, досліджуваний показник на 3-тю добу спостереження достовірно знизився на 38,3%. На 7-му добу спостереження рівень Т-супресорів знизився ще більше – на 46,1% (p<0,05). При цьому рівень Т-супресорів на 12,7% був достовірно нижчим відносно показника на 3-тю добу експерименту. На 10-ту добу спостереження рівень Т-супресорів на відміну від Т-хелперів продовжував знижуватися, досягши значення (5,82±0,14)%, що на 18,0% (p<0,001) нижче показника на 7-му добу спостереження. На 14-ту добу спостереження досліджуваний показник досяг максимального зниження – на 60,7% (p<0,05) відносно такого у контрольній групі та був на 11,0% нижчим відносно показника на 10-ту добу спостереження (p<0,05).

Імунорегуляторний індекс на 3-тю добу експерименту достовірно зріс на 22,2%. На

Таблиця 2. Динаміка показників клітинної ланки імунного захисту в сироватці крові кролів за умови механічної непроникаючої травми рогівки (M±m)

Показник	Контроль (n=6)	1-ша група – 3-тя доба (n=18)	2-га група – 7-ма доба (n=14)	3-тя група – 10-та доба (n=10)	4-та група – 14-та доба (n=6)
$CD4^+$, %	21,36±0,94	16,02±0,77*	14,07±0,46* $p_1<0,05$	13,68±0,54* $p_2>0,05$	12,89±0,39* $p_3>0,05$
$CD8^+$, %	13,18±0,31	8,13±0,16*	7,10±0,20* $p_1<0,002$	5,82±0,14* $p_2<0,001$	5,18±0,16* $p_3<0,05$
CD4/CD8	1,62±0,08	1,98±0,10*	2,01±0,09* $p_1>0,05$	2,36±0,10* $p_2<0,05$	2,50±0,12* $p_3>0,05$

7-му добу спостереження досліджуваний показник достовірно не змінився. На 10-ту добу експерименту співвідношення CD4/CD8 достовірно перевищило попередній показник на 17,4%, а показник контрольної групи – на 45,7% ($p<0,05$). На 14-ту добу спостереження імунорегуляторний індекс досяг максимального підвищення – на 54,3% ($p<0,05$) – відносно контролю, та достовірно не відрізнявся від показника на 10-ту добу спостереження.

Пошкодження переднього відділу очного яблука супроводжуються порушеннями в імунній системі на рівні як самого пошкодженого органа, так і системного імунітету у відповідь на травму та перенесений стрес [13]. Ці порушення, у свою чергу, впливають на перебіг травматичного періоду і формування ускладнень.

За даними Н.Я. Козарійчук, корнеосклеральні пошкодження викликають поєднані, місцеві і системні дисфункції в імунній системі: гіперпродукцію прозапальних цитокінів, порушення фагоцитозу, зрушення в рівнях Т- і В-лімфоцитів, аутоімунні реакції [14]. Крім того, імунодефіцитні стани у осіб з травмами ока можуть бути обумовлені надлишком простагландинів [15, 16], що пригнічують секрецію IL-2 – одного з головних індукторів імунної відповіді.

Висновки

За умови механічної травми рогівки в крові кролів встановлено інгібування факторів гуморального імунітету в ранній посттравматичний період з максимальним зниженням на 14-ту добу експерименту та виражене порушення клітинного імунітету у вигляді дисбалансу субпопуляційного складу Т-лімфоцитів з переважним зменшенням Т-супресорів і прогресивним збільшенням імунорегуляторного індексу.

Література

1. *Недзвецкая О.В.* Неотложная помощь при ранениях и контузиях органа зрения и его придаточного аппарата (Лекция-конспект для врачей неотложной помощи, семейных врачей, интернов, врачей-офтальмологов) / О.В. Недзвецкая // Медицина неотложных состояний. – 2015. – № 4 (67). – С. 9–21.

2. Механическая травма органа зрения: учеб. пособие / Ф.О. Касымов, В.С. Куликов, В.П. Николаенко, Н.Г. Зумбулидзе. – СПб.: Издательство ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова, 2015. – 51 с.

3. *Чуднявцева Н.А.* Имплантация мягкой заднекамерной ИОЛ при нарушении капсульной поддержки у больных с травматическим повреждением хрусталика и стекловидного тела / Н.А. Чуднявцева, Ю.Н. Родина // Офтальмологический журнал. – 2012. – № 6. – С. 124–127.

4. *Полянская Н.К.* Эпикератоамниопластика в лечении больных тяжёлыми деструктивными заболеваниями и травмами роговицы / Н.К. Полянская, Н.Ю. Фурсова // Матеріали Міжнародної наукової конференції, присвяченої 100-річчю з дня народження академіка Н.О. Пучківської «Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування очних хвороб». 29–30 травня 2008 р. – Одеса, 2008. – С. 47–48.

5. Аксёнова С.В. Динамика некоторых показателей иммунитета у больных с герпетическим кератитом на фоне комплексной с эмоксипином терапии / С.В. Аксёнова, О.А. Васильева, Н.А. Авдеева // Научный медицинский вестник. – 2017. – № 1 (7). – С. 18–26

6. *Чуприна В.В.* Изменения функций иммунной системы и их коррекция у пострадавших с проникающим ранением глаза : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Чуприна. – Пермь, 2010. – 25 с.

7. *Голубов К.Э.* Клиническая эффективность применения иммунофана при контузионной травме органа зрения / К.Э. Голубов // Матеріали Міжнародної наукової конференції, присвяченої 100-річчю з дня народження академіка Н.О. Пучківської «Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування очних хвороб». 29–30 травня 2008 р. – Одеса, 2008. – С. 200.

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe. Strasbourg. – 1986. – № 123. – 52 p.

9. *Кожемякін Ю.М.* Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін. – К., 2002. – 155 с.

10. *Bunders M.* Age-related standards for total lymphocyte, $CD4^+$ and $CD8^+$ T cell counts in children born in Europe / M. Bunders, M. Cortina-Borja, M.L. Newell // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2005. – Vol. 24, № 7. – P. 595–600.

11. Імунологія: підручник / Л.В. Кузнецова, В.Д. Бабаджан, Н.В. Харченко та ін.; за ред. Л.В. Кузнецової, В.Д. Бабаджана, Н.В. Харченко. – Вінниця: ТОВ «Меркьюрі Поділля», 2013. – 565 с.

12. Иммунологическая характеристика пациентов с различной патологией роговицы при проведении послойной кератопластики с применением биоматериала «аллоплант» / Р.З. Кадыров, Е.М. Гареев, В.Г. Яковлева и др. // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 6. – С. 513–518.

13. Сравнительная оценка иммунологической реактивности при сочетанной травме глаза / Э.М. Касимов, И.А. Заргарли, И.К. Намазова, С.Р. Меджидова // Офтальмология. – 2011. – № 3 (7). – С. 50–55.

14. *Козарийчук Н.Я.* Современные данные о механизмах иммунной дисфункции при повреждении переднего отдела глазного яблока (обзор литературы) / Н.Я. Козарийчук // Клінічна та експериментальна патологія. – 2016. – Т. XV, № 2 (56), ч. 1. – С. 210–214.

15. Глазные болезни. Основы офтальмологии: учебник / под ред. В.Г. Копаевой. – 2012. – 560 с.

16. *Турчин Н.В.* Динамика показателей клеточного иммунитета крови и водянистой влаги при экспериментальной механической непроникающей травме роговицы / Н.В. Турчин // Офтальмология. Восточная Европа. – 2015. – № 4 (27). – С. 35–41.

References

1. Nedzvetskaia O.V. (2015). Neotlozhnaia pomoshch pri raneniiakh i kontuziiakh organa zreniia i eho pridatochnoho apparata (Lektsiia-konspekt dlia vrachei neotlozhnoi pomoshchi, semeinykh vrachei, internov, vrachei-oftalmolohov) [Emergency care at injuries and contusions of the organ of vision and its adnexa (Lecture-summary for physicians of emergency care, family doctors, interns, ophthalmologists)]. *Meditcina neotlozhnykh sostoianii – Medicine of urgent states*. 4 (67): 9–21. [in Russian].

2. Kasymov F.O., Kulikov V.S., Nikolaenko V.P., Zumbulidze N.G. (2015). Mekhanicheskaia travma orhana zreniia [Mechanical trauma of the organ of vision: Textbook allowance]. GBOU VPO SZGMU im. I.I. Mechnikova: 51. [in Russian].

3. Chudniavtseva N.A. (2012). Implantatsiia miahkoi zadnekamernoi IOL pri narushenii kapsulnoi podderzhki u bolnykh s travmaticheskim povrezhdeniem khrustalika i steklovidnogo tela [Implantation of a soft posterior chamber IOL with capsular support disruption in patients with traumatic damage of the lens and vitreous]. *Oftalmologicheskii zhurnal – Ophthalmological journal.* 6: 124–127. [in Russian].

4. Polianskaia N.K. (2008). Epikeratoamnioplastika v lechenii bolnykh tiazhelymi destruktivnymi zabolevaniiami i travmami rohovitsy [Epikeratoamnioplasty in the treatment of patients with severe destructive diseases and traumas of the cornea]. *Materialy Mizhnarodnoi naukovoi konferentsii, prysviachenoi 100-richchiu z dnia narodzhennia akademika N.O. Puchkivskoi «Suchasni aspekty kliniky, diahnostyky ta likuvannia ochnykh khvorob» – Materials of the International Scientific Conference devoted to the 100th anniversary of Academician N.O. Puchkovskaya «Modern aspects of the clinic, diagnosis and treatment of eye diseases».* 29–30 travnia 2008 roku. Odesa: 47–48. [in Russian].

5. Aksenova S.V. (2017). Dinamika nekotorykh pokazatelei immuniteta u bolnykh s herpeticheskim keratitom na fone kompleksnoi s emoksipinom terapii [Dynamics of some indices of immunity in patients with herpetic keratitis against the background of complex therapy with emoxipin]. *Nauchnyi meditcinskii vestnik – Scientific medical bulletin*. 1 (7): 18–26. [in Russian].

6. Chuprina V.V. (2010). Izmeneniia funktsii immunnoi sistemy i ikh korrektsiia u postradavshikh s pronikaiushchim raneniem hlaza [Changes in the functions of the immune system and their correction in victims with a penetrating wound of the eye]: avtoref. diss. ... kand. med. nauk. Perm: 25. [in Russian].

7. Golubov K.E. (2008). Klinicheskaia effektivnost primeneniia imunofana pri kontuzionnoi travme orhana zreniia [Clinical efficacy of immunofan in case of contusion injury of the organ of vision]. *Materialy Mizhnarodnoi naukovoi konferentsii, prysviachenoi 100-richchiu z dnia narodzhennia akademika N.O. Puchkivskoi «Suchasni aspekty kliniky, diahnostyky ta likuvannia ochnykh khvorob» – Materials of the International Scientific Conference devoted to the 100th anniversary of Academician N.O. Puchkovskaya «Modern aspects of the clinic, diagnosis and treatment of eye diseases».* 29–30 travnia 2008 roku. Odesa: 200. [in Russian].

8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. (1986). Council of Europe. Strasbourg. 123: 52.

9. Kozhemiakin Yu.M. (2002). Naukovo-praktychni rekomendatsii z utrymannia laboratornykh tvaryn ta roboty z nymy [Scientific and practical recommendations for the maintenance of laboratory animals and work with them]. Kyiv, 155. [in Ukrainian].

10. Bunders M. (2005). Age-related standards for total lymphocyte, $CD4^+$ and $CD8^+$ T cell counts in children born in Europe. Pediatr. Infect. Dis. J. 24, 7: 595–600.

11. Kuznetsova L.V., Babadzhan V.D., Kharchenko N.V. (2013). Imunolohiia: pidruchnyk [Immunology: textbook]. Vinnitsia: Merkiuri Podillia. 565. [in Ukrainian].

12. Kadyrov R.Z., Gareev E.M., Iakovleva V.G., Kurchatova N.N., Iusupova R.Sh., Primov R.E. (2012). Immunolohicheskaia kharakteristika patsientov s razlichnoi patolohiei rohovitsy pri provedenii posloinoi keratoplastiki s primeneniem biomateriala «alloplant» [Immunological characteristics of patients with different pathologies of the cornea during layer-by-layer keratoplasty using the «alloplant» biomaterial]. *Meditsinskaia immunolohiia – Medical immunology*. 14 (6): 513–518. [in Russian].

13. Kasimov E.M., Zarharli I.A., Namazova I.K., Medzhidova S.R. (2011). Sravnitelnaia otsenka immunolohicheskoi reaktivnosti pri sochetannoi travme hlaza. *Oftalmolohiia*. 3 (7): 50–55. [in Russian].

14. Kozariichuk N.Ia. (2016). Sovremennyie dannyie o mekhanizmakh immunnoi disfunktsii pri povrezhdenii peredneho otdela hlaznoho iabloka (obzor literatury) [Modern data on the mechanisms of immune dysfunction with damage to the anterior part of the eyeball (literature review)]. K*linichna ta eksperimentalna patolohiia – Clinical and experimental pathology.* XV, 2 (56), 1: 210–214. [in Russian].

15. Kopaeva V.G. (Eds.). (2012). Hlaznyie bolezni. Osnovy oftalmolohii: Uchebnik [Eye diseases. Basics of Ophthalmology: A Textbook]. 560. [in Russian].

16. Turchin N.V. (2015). Dinamika pokazatelei kletochnoho immuniteta krovi i vodianistoi vlahi pri eksperimentalnoi mekhanicheskoi nepronikaiushchei travme rohovitsy [Dynamics of cellular immunity of blood and watery moisture in experimental mechanical non-penetrating trauma of the cornea]. *Oftalmolohiia. Vostochnaia Evropa – Ophthalmology. Eastern Europe*. 4 (27): 35–41. [in Russian].

С.В. Нестерук, И.Н. Клищ

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО И КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА В КРОВИ КРОЛИКОВ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ НЕПРОНИКАЮЩЕЙ ТРАВМЕ РОГОВИЦЫ

Представлены данные о влиянии механической непроникающей травмы роговицы на показатели гуморального и клеточного иммунитета в крови кроликов. Экспериментальная непроникающая травма роговицы сопровождается угнетением факторов гуморального иммунитета в ранний посттравматический период с максимальным снижением на 14-е сутки наблюдения и выраженным нарушением клеточного иммунитета в виде дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с преимущественным уменьшением Т-супрессоров и прогрессивным увеличением иммунорегуляторного индекса.

Ключевые слова: *механическая непроникающая травма, роговица, иммунитет.*

S.V. Nesteruk, I.M. Klishch

FEATURES OF CHANGES IN THE INDICES OF HUMORAL AND CELLULAR IMMUNITY IN BLOOD OF RABBITS IN CASE OF MECHANICAL NON-PENETRATING CORNEAL TRAUMA

The article presents data on the influence of mechanical non-penetrating corneal trauma on the indices of humoral and cellular immunity in rabbits' blood. Experimental non-penetrating corneal trauma is accompanied by inhibition of humoral immunity factors in the early post-traumatic period with a maximum reduction in the 14th day of observation and marked violation of cellular immunity in the form of an imbalance in the subpopulation composition of T-lymphocytes with a predominant decrease in T-suppressors and a progressive increase in the immunoregulatory index.

Keywords: *mechanical non-penetrating trauma, cornea, immunity.*

Надійшла до редакції 12.03.18

Контактна інформація

Нестерук Світлана Володимирівна – здобувач кафедри функціональної і лабораторної діагностики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Кліщ Іван Миколайович – доктор біологічних наук, професор кафедри функціональної і лабораторної діагностики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

Адреса: Україна, 46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1.

E-mail: klishch@tdmu.edu.ua.

УДК 616.681-006.6-091.8-02-036.22:577.21

С.М. Потапов[1], Н.І. Горголь[1], О.М. Плітень[1], Д.І. Галата[1], О.А. Снітко[2]

[1]Харківський національний медичний університет

[2]Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків

ГЕРМІНОГЕННІ ПУХЛИНИ ЯЄЧОК (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

У статті розглянуто проблеми, що постають перед патоморфологом, який має справу з герміногенними пухлинами яєчок, з точки зору епідеміології, етіології, молекулярно-генетичних особливостей даних пухлин і їх сучасної номенклатури.

Ключові слова: *герміногенні пухлини яєчок, епідеміологія, етіологія, класифікація, молекулярна біологія.*

Вступ

До герміногенних пухлин яєчок (ГПЯ) відносять гетерогенну групу новоутворень, що розвиваються з так званих «зародкових» клітин (germ cells), тобто клітин, що беруть участь у формуванні статевих залоз і процесах гаметогенезу. Герміногенні клітини є плюрипотентними, тобто можуть виступати в ролі попередників не тільки епітеліальних, а й інших тканинних паростків. Відображенням цієї властивості є виняткова гістологічна різноманітність пухлин яєчка (ПЯ).

Епідеміологія ГПЯ. ГПЯ складають лише 1% від усіх злоякісних пухлин у чоловіків у всьому світі, але вони є найбільш поширеними видами раку серед білих чоловіків у промислово розвинених країнах у періоді від статевого дозрівання до 40 років [1].

В останні десятиліття загальна захворюваність на ГПЯ збільшилася у всьому світі і на сьогодні складає 1,5 випадку на 100 тис. чоловік (0,5–0,9 в Африці, Азії та Індії; 8,5–12,0 в Данії, Норвегії і Швейцарії) [2, 3]. В країнах Північної і Південної Америки захворюваність на ГПЯ збільшилась більш ніж у два рази. В США вона становить 6,6 випадку на 100 тис. чоловік серед білого населення [4]. А в регіонах, де захворюваність традиційно була низькою (Фінляндія, Іспанія, Словенія, Чилі і Австралія), темпи її зростання в останні роки наближаються до показників регіонів з високою захворюваністю [5].

У той же час деякі епідеміологічні дослідження в країнах з найвищим рівнем захворюваності на ГПЯ свідчать про стабілізацію її показників [6].

Расовий фактор значною мірою модулює ймовірність виникнення ГПЯ: у представників білої раси вона приблизно в 10 разів вище, ніж в осіб африканської й азіатської рас [4, 7].

Відмінності в захворюваності на ГПЯ, що спостерігаються серед етнічних груп у рамках одного суспільства [4], підтверджують важливість генетичної схильності, у той час як географічні відмінності і зміни в популяціях іммігрантів вказують на причинне значення факторів навколишнього середовища, зокрема пов'язаних з індустріалізацією [8, 9], які, ймовірно, сприяють неповній вірилізації під час розвитку ембріона чоловічої статі [10].

Етіологія ГПЯ. Незважаючи на велику кількість досліджень у цій галузі, етіологія ГПЯ досі залишається неясною. Так само залишається невизначеною і причина збільшення захворюваності на них в останні десятиліття. На підставі численних досліджень можна виділити декілька основних груп факторів ризику розвитку ГПЯ.

Серед факторів ризику для ГПЯ велике значення має родинний анамнез. Так, вірогідність захворіти на ГПЯ для батьків і синів хворих на ГПЯ у 2–4 рази, а для братів пацієнтів приблизно у 8–10 разів вища, ніж у звичайній чоловічій популяції [11–16]. Цікаво, що родинні випадки маніфестують двома–трьома роками раніше в порівнянні з середнім віком хворих на ГПЯ [17].

© С.М. Потапов, Н.І. Горголь, О.М. Плітень та ін., 2018

Вивчення родинних випадків ГПЯ підтверджують значення генетичних факторів в етіології даного захворювання, які за оцінками приблизно у 25% спостережень є спадковими [18]. Наявність генетичних порушень становить близько 15% сімейного ризику для братів і 22% для синівського ризику [19]. Доказом значення генетичних факторів є те, що у монозиготних близнюків ризик розвитку ГПЯ вище в порівнянні з дизиготними [20, 21].

При аналізі груп зчеплення в родинах з ГПЯ були виявлені гени з високою пенетрантністю, а останнім часом – аутосомно-рецесивні гени схильності з низькою пенетрантністю [22, 23]. Так, мікроделеція gr/gr в AZFc ділянки Y-хромосоми була ідентифікована як алель сприйнятливості з низькою пенетрантністю, яка має місце у 2–3% ГПЯ [24].

Генетичні порушення, пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ГПЯ, представлені рядом порушень статевого розвитку: мозаїцизм для анеуплоїдії статевих хромосом (45, X / 46, XY), AR мутації гена [25] і SRY-генні мутації [26, 27]. Взагалі ідентифіковано близько 20 варіантів генів, що достовірно беруть участь у біології ГПЯ (у тому числі KIT, KITLG), а крім них, інші гени, що беруть участь у проліферації і апоптозі ГК, підтриманні тіломір, диференціюванні сім'яників і детермінуванні статі [17, 28, 29].

Примітно, що генетичні порушення не мають ніякого зв'язку з іншими встановленими факторами ризику: крипторхізмом, паховою грижею, віком на момент встановлення діагнозу, а також передуючою або супутньою ГПЯ [30].

До речі, відмінності факторів ризику розвитку ГПЯ між білими і чорношкірими, яку ми вже розглянули, можна частково пояснити відмінностями в частоті алелей ризику (наприклад, у KITLG) [31] і, можливо, відмінностями розподілу варіантів гена AR [32].

Не менш важлива група факторів ризику включає ендокринні чинники, що діють *in utero* під час внутрішньоутробного розвитку гонад плода. Підвищення ризику виникнення ГПЯ пов'язане з впливом на формування плоду гіперсекреції естрогенів в організмі матері під час вагітності. У кількох дослідженнях показано, що гестоз вагітних, перенесений матір'ю в результаті гіперсекреції естрогенів, або тривалий прийом синтетичних естрогенів матір'ю в період вагітності підвищує ризик виникнення ГПЯ у нащадків [33].

Серед наукових обґрунтувань канцерогенного впливу естрогенів найбільший інтерес викликає здатність жіночих статевих гормонів індукувати тетраплоїдію примітивних герміногенних клітин, що є однією з ознак пренеопластичного процесу в яєчку – попередника всіх підтипів ГПЯ, що походять з сім'яного епітелію [34].

Перинатальні чинники ризику ГПЯ також включають материнську кровотечу, черговість народження, число братів і сестер, народження двійні та, можливо, низьку масу при народженні [35, 36].

Важливу роль у виникненні ГПЯ відіграє група факторів, які тим чи іншим шляхом призводять до гіпотрофії і атрофії яєчка, наприклад крипторхізм [37]. При цьому більше ніж у 10 разів ризик підвищується при двосторонньому крипторхізмі [11].

Механізми цієї асоціації залишаються неясними. Вважається, що поєднання крипторхізму і схильності до ГПЯ може бути пов'язано з загальними етіологічними і патогенетичними факторами цих патологічних станів, однак не виключається і причинно-наслідковий зв'язок між аномаліями розвитку сім'яників і подальшим виникненням пухлин [7, 21, 38].

У той же час британськими дослідниками показано, що у пацієнтів з одностороннім крипторхізмом в анамнезі відсутній підвищений ризик розвитку ГПЯ, якщо його корекція здійснена до 10-річного віку [12].

Важливе місце серед ризиків виникнення ГПЯ відіграє синдром Клайнфельтера, субфертильність [39, 40] і тестикулярний мікролітіаз у субфертильних пацієнтів [41].

Безпліддя може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку ПЯ, але в сукупності з іншими факторами. У чоловіка з безпліддям, як правило, яєчка гіпотрофічні, і такі пацієнти мають підвищений ризик розвитку пренеопластичних процесів, які протягом найближчих 10 років можуть трансформуватися в інвазійний рак [42].

До ймовірних факторів ризику розвитку ПЯ відноситься і наявність контралатеральної пухлини [43, 44].

Серед дослідників поширена думка, що іноді розвитку ПЯ сприяє травма мошонки, яка веде до атрофії яєчка [11, 12], проте є дослідження, що спростовує цей факт [45].

Певною мірою розкриті механізми впливу атрофії яєчка на частоту виникнення ГПЯ. Зокрема, передбачається, що зниження продукції тестостерону призводить до збільшення активності гіпоталамуса і підвищення рівня гонадотропних гормонів, що, у свою чергу,

індукує тетраплоїдію герміногенних клітин – одного з найбільш характерних ознак пренеопластичних процесів в яєчках [43].

Різні розлади, що асоційовані з ознаками бісексуальності, у тому числі з гіперестрогенією, також сприяють розвитку тестикулярних неоплазм [7].

До потенційних факторів ризику відносять кілька видів патології сечостатевої системи, що асоційовані з високим ризиком розвитку ПЯ. Більшість з них виникають у період ембріогенезу. Це – анатомічні дефекти нирок (подвоєння нирок і сечоводів), пахова грижа (у 2–3 рази збільшує ризик захворювання), гіпоспадія і варикоцеле [34].

Серед факторів ризику, що можуть спричинити виникнення ГПЯ, називають різні інфекційні захворювання. Так, наявність в анамнезі орхіту при епідемічному паротиті переконливо доводить його роль у виникненні ГПЯ, хоча не виключається, що ця інфекція може мати значення як причина атрофії гонад [46].

В останні десятиліття вивчається можлива етіологічна роль ВІЛ у розвитку ПЯ. Доведено, що чоловіки з ВІЛ (СНІД) мають більш високий ризик розвитку семіноми [46, 47].

В зрілому віці до факторів, що підвищують ризик ГПЯ, включають професійні шкідливості (наприклад, професія пожежника, авіамеханіка) і вплив хлорорганічних пестицидів [43, 48, 49].

В той же час не виявлено асоціації між тестикулярними новоутвореннями і контактом з диметилформамідом, сполуками азоту, речовинами сільськогосподарського призначення, димом і т. д. Вважається, що і куріння не збільшує ризик розвитку ГПЯ. Однак слід пам'ятати, що тестикулярні новоутворення виникають у відносно молодому віці, тобто задовго до накопичення критичної дози канцерогенів тютюнового диму [7]. Але існує інтригуючий зв'язок між частим вживанням марихуани і підвищеним ризиком несеміном [50, 51].

Два великих дослідження показали, що дефіцит фізичних вправ також підвищує ризик виникнення ПЯ в популяціях, де поширений сидячий спосіб життя [45, 52].

Роль особливостей харчування в етіології і патогенезі ГПЯ залишається неясною, однак на одну цікаву тенденцію слід звернути увагу: ймовірно, ризик розвитку новоутворень яєчка збільшується при регулярному споживанні молочних продуктів. Найбільш раціональним поясненням канцерогенної дії молочних продуктів на органи репродуктивної системи є проліферативний ефект, пов'язаний з наявністю в молоці естрогенів [7].

Крім перерахованих основних етіологічних чинників ризику розвитку ГПЯ, одним з таких вважають високий зріст, хоча цей факт потребує додаткового підтвердження. У той же час показано, що надлишкова маса тіла не впливає на даний показник [7, 44].

Також існує припущення, що ранній пубертат хоча і не підвищує абсолютний ризик ПЯ, але може бути сприятливим фактором у виникненні раку в ранньому віці [37].

Слід сказати, що, незважаючи на велику кількість повідомлень, присвячених вивченню чинників ризику ГПЯ, питання про етіологію цієї нозологічної форми залишається відкритим для вивчення. Сьогодні встановленими факторами ризику можуть вважатися вік від 15 до 50 років, приналежність до білої раси, крипторхізм в анамнезі, наявність «неоплазії герміногенних клітин *in situ*», пахові грижі, гіпотрофія яєчка і спадкові чинники.

Питання сучасної класифікації і термінології. Як відомо, проблеми діагностики ПЯ тісно пов'язані з питаннями морфологічної класифікації. У свою чергу морфологічна ідентифікація ГПЯ з виявленням тієї чи іншої конкретної гістологічної форми надзвичайно важлива як для лікування, так і для прогнозу.

В джерелах номенклатура ГПЯ дана відповідно до гістологічної класифікації ВООЗ 1998 р. [52], класифікації ВООЗ 2004 р. зі змінами [53] та новітньої морфологічної класифікації ВООЗ 2016 р. зі змінами [54]. Дана класифікація передбачає визначення гістологічного типу пухлини (герміногенна, негерміногенна, семіномна, несеміномна, одного гістологічного типу, більш ніж одного гістологічного типу, похідна герміногенних новоутворень *in situ*, не пов'язана з герміногенними новоутвореннями *in situ*) з урахуванням усіх її компонентів і їх співвідношення один до одного, а також дає нове визначення «тестикулярної інтраепітеліальної неоплазії».

Герміногенні пухлини, що є похідними герміногенних новоутворень *in situ*

1. Неінвазійна неоплазія герміногенних клітин

a. Неоплазія герміногенних клітин *in situ* 9064/2

b. Особливі форми внутрішньоканальцевої неоплазії герміногенних клітин

2. Пухлини одного гістологічного типу (чисті форми)
- a. Семінома 9061/3
- b. Семінома з клітинами синцитіотрофобласта

3. Несеміномні герміногенні пухлини
- a. Ембріональний рак 9070/3
- b. Пухлина жовткового мішка, постпубертатний тип 9071/3
- c. Трофобластичні пухлини
  - – Хоріокарцинома 9100/3
  - – Нехоріокарциномні трофобластичні пухлини
  - – Плацентарна трофобластична пухлина 9104/1
  - – Епітеліоїдна трофобластична пухлина 9105/3
  - – Кістозна трофобластична пухлина
- d. Тератома, постпубертатний тип 9080/3
- e. Тератома з соматичним типом малігнізації 9084/3

4. Несеміномні герміногенні пухлини більш ніж одного гістологічного типу
- a. Змішані герміногенні пухлини 9085/3

5. Герміногенні пухлини невідомого типу
- a. Регресуючі герміногенні пухлини 9080/1

Герміногенні пухлини, що не пов'язані з герміногенними новоутвореннями *in situ*
- a. Сперматоцитна пухлина 9063/3
- b. Тератома, препубертатний тип 9084/0
  - – Дермоїдна кіста
  - – Епідермоїдна кіста
  - – Добре диференційована нейроендокринна пухлина (монодермальна тератома) 8240/3
- c. Змішана тератома і пухлина жовткового мішка, препубертатний тип 9085/3
- d. Пухлина жовткового мішка, препубертатний тип 9071/3

За весь період вивчення ГПЯ для визначення попереднього пренеопластичного процесу в яєчку використовували різні терміни, включаючи *carcinoma in situ* постпубертатного типу, що була введена Skakkebaek в 1972 р. [55], інтратубулярна герміногенна неоплазія, внутрішньоканальцева герміногенна неоплазія [56], пізніше – внутрішньоканальцева неоплазія герміногенних клітин, некласифікована і тестикулярна інтраепітеліальна неоплазія (TIN) [57].

Однак жоден з цих термінів цілком не задовольняв дослідників через неепітеліальну природу деяких ГПЯ і невизначеність слова «некласифікована». Тому введено новий уніфікуючий термін: неоплазія герміногенних клітин *in situ* (NGCIS), який представляє собою злиття термінів *carcinoma in situ* і внутрішньоканальцева неоплазія герміногенних клітин, некласифікована. Термін NGCIS відноситься до неопластичних подій, пов'язаних з ГК ембріонального типу, що обмежені нішею сперматогенних стовбурових клітин [54].

Асоціація NGCIS з ГПЯ. Причини виникнення NGCIS і розвинення ГПЯ до кінця не з'ясовані, за винятком випадків розладів статевого розвитку з відомими генетичними дефектами, що викликають недостатню вірилізацію гонад. Більшість пацієнтів з NGCIS або семіномою/несеміномою не мають відомих генетичних аномалій. У двосторонніх випадках ГПЯ мутація KIT може бути ініційованою подією [58–61].

Гіпотеза про те, що клітини NGCIS розвиваються з примордіальних герміногенних клітин (гоноцитів), які не змогли диференціюватися в сперматогонії, підтверджується достовірними даними багатьох досліджень.

По-перше, клітини NGCIS морфологічно дуже схожі на примордіальні герміногенні клітини [62]. По-друге, клітини NGCIS і примордіальні герміногенні клітини експресують одні й ті ж ембріональні маркери і мають тісні перетинання в профілях транскрипції [63–65], а також аналогічні епігенетичні особливості [66, 67]. По-третє, асоціація NGCIS з розладами сексуального розвитку/синдромом дисгенезії яєчок (включаючи крипторхізм, гіпоспадію, чоловіче безпліддя, порушення розвитку яєчок і ГПЯ) узгоджується з припу-

щенням, що аномальний фетальний розвиток гонад є значущим патогенним фактором [10, 27, 68].

Таким чином, причиною виникнення NGCIS і ГПЯ, ймовірно, є порушення в плюрипотентній програмі розвитку примордіальних герміногенних клітин [69].

Молекулярна біологія ГПЯ. Завдячуючи сучасній молекулярній біології і вивченню генетичних маркерів, ГПЯ можуть бути розділені на три групи: дитячі/препубертатні, юнацькі/молодого віку і сперматоцитна пухлина літніх. Кожна група характеризується сукупністю клінічних, гістологічних і молекулярних особливостей, однак усі описані типи ГПЯ розвиваються з герміногенних клітин різних стадій розвитку [57, 70].

Патогенез ГПЯ препубертатного періоду (тератоми, чисті пухлини жовткового мішка і нечасто комбінація обох типів) має зв'язок з різними факторами, включаючи крипторхізм, високий рівень естрогенів, дисгенезію гонад [57].

ГПЯ юнацького/молодого віку в більшості популяцій більш ніж у половині випадків поділяють на семіноми і несеміноми, які близько в одній третині мають семіномний компонент [1]. Розподіл пухлин за віком є приблизно таким: середній вік для семіном – 35 років, для несеміном – 25 років і для несеміном з семіномним компонентом – 30 років [72].

Сперматоцитні пухлини вражають чоловіків старших за 50 років [72]. На відміну від пухлин першого і другого типу джерелом новоутворення сперматоцитної семіноми є не примордіальні герміногенні клітини, а більш зрілі учасники гаметогенезу – сперматогонії і сперматоцити [72–74].

Змішані пухлини, що складаються зі статевих клітин і клітин зародкових шнурів/елементів гонадної строми, які виникають в яєчках літніх людей, є рідкісними пухлинами. Трансформація в семіному або несеміномні ПЯ в таких випадках не спостерігається [75].

Великий інтерес викликають роботи з вивчення генетичних маркерів ПЯ. Проведене дослідження загальних властивостей профілю транскрипції генів ГПЯ людини показало, що експресія гена людських ембріональних стовбурових клітин має схожість з ембріональною експресією, меншою мірою ця подібність визначається при семіномі. Всього виявлено 895 генів, що експресуються як людськими ембріональними стовбуровими клітинами, так і ГПЯ. Стовбурові клітини – плюрипотентні клітини, здатні до диференціювання по трьох лініях герміногенних стовбурових клітин. Цей поділ ГПЯ визначається такими ембріональними стовбуровими клітинними лініями: FOXM1, CREBL2 і TEAD4, з яких згодом може сформуватися той чи інший тип ГПЯ [76, 77].

Вивчення більш ніж 74 ембріональних стовбурових клітинних ліній показало, що з 36 їх типів можуть розвиватися ГПЯ. Для розвитку ембріональної карциноми важливими є лінії NTERA2, NCITT, 2102EP, TERA1, 833KE, GCT27, 1777N, для карциноми жовткового мішка – GCT44 і 1141H. POU5F1 і FLJ10713 є головними факторами експресії генів диференціювання стовбурових клітин і клітин ембріональної карциноми і семіноми. Кластерний аналіз показав, що POU5F1 не експресується в клітинах пухлини жовткового мішка, солідних пухлинах і в нормальній тканині яєчка. Такі клітинні лінії, як FOXD3 і OCT4 розвиваються з примітивної ектодерми, що ідентифікують плюрипотентні клітинні лінії раннього ембріонального розвитку. Ембріональні стовбурові клітинні лінії NTERA2, 1777N, 2102 Ep, 833KE, GCT27 і TERA1 притаманні тератокарциномам яєчка, а лінія NCCIT пов'язана з позагонадними ГПЯ [76].

Всі генетичні дослідження підтверджують, що в основі розвитку ГПЯ у чоловіків у постпубертатному періоді у 80% лежать генетичні аномалії в короткому плечі ізохромосоми 12 [i(12p)], або явища анеуплодії 12p [21, 57, 78]. При цьому ізохромосома 12p виявляється як у семіномних, так і у несеміномних варіантах ГПЯ [76].

Ця ділянка хромосоми містить ген, відповідальний за продукцію цикліну D2, яка порушує супресорну функцію білка ретинобластоми (pRb), внаслідок чого втрачається контроль над проліферативною активністю герміногенних клітин [43].

Одним з підтверджень ролі генетичних факторів у розвитку ПЯ є те, що при NGCIS – попереднику ГПЯ – виявлені такі самі хромосомні зміни, як і при раку яєчка: у 66% випадків при NGCIS яєчка виявляються альтерації в локусі p53 [79].

Таким чином, причиною виникнення NGCIS і ГПЯ, ймовірно, є порушення в плюрипотентній програмі розвитку ембріональних герміногенних клітин. Ці порушення можна ідентифікувати по наявності в клітинах специфічних маркерів, таких як M2A, C-KIT і OCT4 / NANOG [57, 69].

NGCIS, що прилягають до семіноми і несеміноми, морфологічно подібні, проте імуногістохімічний аналіз виявляє відмінності між ними, наприклад, рівні експресії TRA-1-60 (TRA-1-60 і TRA-1-81-антитіла, які експресуються на людських стовбурових ембріональних клітинах і клітинах ембріональної карциноми, тератокарциноми, використовуються як маркери недиференційованих плюрипотентних стовбурових клітин людини) зазвичай набагато вищі в NGCIS, що прилягають до несеміном [80, 81].

Цитогенетично NGCIS семіноми і несеміноми також різні. NGCIS семіноми має більшу кількість копій хромосоми 15, ніж NGCIS несеміноми [82]. А ось інтратубулярні сперматоцитні пухлини найчастіше не пов'язані з NGCIS [57]. Генетично пухлини даного типу характеризуються диплоїдією і анеуплоїдією або втратою хромосоми 9 значно частіше, ніж і(12р) [57, 83].

В ГПЯ препубертатного періоду (тератомах, чистих пухлинах жовткового мішка або суміші обох типів) у прилеглій до пухлини тканині яєчка також не виявляються хромосомні аномалії, пов'язані з і(12р) [57, 84].

Генетичними дослідженнями встановлено, що тератоми – диплоїдні, 46XY, у той час як пухлини жовткового мішка зазвичай анеуплоїдні з постійними хромосомними аномаліями: делеція 1р36 і втрата частин 4q і 6q [84].

Є пухлини, які пов'язані зі статевими клітинами і клітинами зародкових шнурів/елементів гонадної строми, – дисгерміноми. Вони розвиваються майже виключно в дисгенетичних гонадах індивідуумів, які фенотипічно виглядають як жінки, але у них є Y-хромосома і відсутні тільця Барра. Дані особи схильні до високого ризику розвитку семіноми або несеміноми. Несеміномні пухлини, що виникають у дисгерміномах, диплоїдні з і(12р) та з додатковою копією хромосоми 7. Це вказує на те, що ГПЯ, які виникають у дисгенетичних гонадах, патогенетично сходні з пухлинами, що розвиваються в нормальному яєчку [85].

Вивчення молекулярних основ клітинного циклу і його регуляції направлено на ідентифікацію біологічних процесів, що лежать в основі клітинної резистентності до впливу цитостатиків. Так, встановлено, що ГПЯ високочутливі до цисплатин-базуючої хіміотерапії, що дозволяє розглядати їх як чудову модель вивчення механізмів стійкості до хіміотерапії. Хоча генетичні пошкодження в ГПЯ частково вивчені, залишаються питання щодо генетичної основи резистентності до хіміотерапії, яка може бути причиною залишкової пухлинної маси в ГПЯ. При вивченні геномного апарату цисплатин-чутливих і резистентних клітинних ліній виявлені різні експресії генів. Для хіміорезистентних клітинних ліній характерні хромосомні порушення в регіоні 16q22-23. Вважається, що вивчення цього регіону хромосоми допоможе в подальшому краще зрозуміти механізм резистентності клітинних ліній до цисплатину і вибрати найкращу лікувальну тактику [86].

Відомо, що ГПЯ – захворювання юнаків і дорослих чоловіків відрізняються високою чутливістю до хіміотерапії. Передбачається, що особлива чутливість цього виду раку пов'язана з високою експресією незмінного гена р53 в пухлинних клітинах. У результаті дослідження щодо з'ясування ролі гена р53 в резистентності або чутливості до хіміотерапії отримані дані, які, хоча і не суперечать раніше показаній підвищеній експресії нормального гена р53 в клітинах ГПЯ, демонструють, що високий рівень р53 не є причиною високої чутливості цих пухлин до хіміотерапії і інактивація р53 не завжди є механізмом розвитку резистентності до препаратів платини [87].

Як вже відмічалося, примітною рисою деяких ПЯ є мутація в онкогені KIT, яка зачіпає кодон 816. Ця мутація асоційована з білатеральним ураженням: вона спостерігається в 93% парних пухлин і лише в 1,3% монолатеральних новоутворень сім'яників. Мабуть, дане генетичне пошкодження виникає на ранніх етапах ембріонального розвитку, до міграції герміногенних клітин у гермінальний гребінь. На жаль, на відміну від мутацій в 9 і 11 екзонах, що спостерігаються в гастроінтестинальних стромальних пухлинах, мутація KIT при пухлинах яєчка зачіпає екзон 17 і не асоційована з чутливістю пухлини до специфічного тирозинкіназного інгібітора «Гліевек» [88].

Виходячи з викладеного слід зауважити, що розуміння молекулярно-біологічних і молекулярно-генетичних основ канцерогенезу ГПЯ сприяють не тільки діагностиці цих пухлин, а й розробці схем лікування і пошуку індивідуалізованих терапевтичних підходів.

Література

1. International patterns and trends in testicular cancer incidence, overalland by histologic subtype, 1973–2007 / B. Trabert, J. Chen, S.S. Devesa et al. // Andrology. – 2015. – Vol. 3. – P. 4–12.

2. Лечение семиномы яичка 1 стадии / Е.А. Бурова, А.А. Буланов, А.А. Трякин и др. // Онкоурология. – 2010. – № 3. – С. 7–11.

3. *Woodward P.J.* Germ cell tumours // Pathology and genetics of the urinary system and male genital organ / P.J. Woodward, A. Heidenreich, L.H.J. Looijenga // WHO classification of tumours. VI. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and genital organs / Eds.: J.N. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I.A. Sesterhenn. – Lyon: IARC Press, 2004. – P. 221–249.

4. Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973–2007 / A. Stang, B. Trabert, N. Wentzensen et al. // Int. J. Androl. – 2012. – Vol. 35. – P. 616–625.

5. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality / F. Bray, L. Richiardi, A. Ekbom et al. // Int. J. Cancer. – 2006. – Vol. 118. – P. 3099–3111.

6. International testicular cancer incidence trends: generational transitions in 38 countries 1900–1990 / A. Znaor, J. Lortet-Tieulenl, M. Laversanne et al. // Cancer Causes Control. – 2015. – Vol. 26. – P. 151–158.

7. *Имянитов Е.Н.* Эпидемиология и биология герминогенных опухолей / Е.Н. Имянитов // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 1–5.

8. Risk of germ cell testicular cancer according to origin: a migrant cohort study in 1,100,000 Israeli men / H. Levine, A. Afek, A. Shamiss et al. // Int. J. Cancer. – 2013 – Vol. 132. – P. 1878–1885.

9. Germ-cell testicular cancer in offspring of Finnish immigrants to Swede / S.M. Montgomery, F. Granath, A. Ehlin et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev. – 2005 – Vol. 14. – P. 280–282.

10. *Rijlaarsdam M.A.* An oncofetal and developmental perspective on testicular germ cell cancer / M.A. Rijlaarsdam, L.H. Looijenga // Semin. Cancer Biol. – 2014 – Vol. 29. – P. 59–74.

11. *Albers P.* Guidelines on Testicular Cancer / P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba // Europ. Urol. – 2005. – Vol. 48. – P. 885–894.

12. EAU Guidelines on Male Infertility / G.R. Dohle, G.M. Colpi, T.B. Hargreave et al. // Europ. Urol. – 2005. – Vol. 48. – P. 703–711.

13. Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden / K. Heimdal, H. Olsson, S. Tretli et al. // Br. J. Cancer. – 1996. – Vol. 73. – P. 964–969.

14. *Hemminki K.* Familial risks in testicular cancer as aetiological clues / K. Hemminki, B. Chen // Int. J. Androl. – 2006. – Vol. 29. – P. 205–210.

15. Familial testicular cancer in a single-center population / D.J. Sonneveld, D.T. Sleijfer, H. Schrafford Koops [et al.] // Eur. J. Cancer. – 1999. – Vol. 35. – P. 1368–1373.

16. Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study / T. Westergaard, J.H. Olsen, M. Frisch et al. // Int. J. Cancer. – 1996. – Vol. 66. – P. 627–631.

17. Familial testicular germ cell tumors (FTGCT) – overview of a multidisciplinary etiologic study / M.H. Greene, P.L. Mai, J.T. Loud et al. // Andrology. – 2015. – Vol. 3. – P. 47–58.

18. *Czene K.* Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database / K. Czene, P. Lichtenstein, K. Hemminki // Int. J. Cancer. – 2002. – Vol. 99. – P. 260–266.

19. Identification of nine new susceptibility loci for testicular cancer, including variants near DAZL and PRDM14 / E. Ruark, S. Seal, H. McDonald et al. // Nat. Genet. – 2013. – Vol. 45. – P. 686–689.

20. Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic etiology / A.J. Swerdlow, B.L. De Stavola, M.A. Swanwick, N.E. Maconochie // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1723–1728.

21. *Bosl G.J.* Testicular germ-cell cancer / G.J. Bosl, R.J. Motzer // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 337, № 4. – P. 242–253.

22. *Litchfield K.* Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application / K. Litchfield, J. Shipley, C. Turnbull // Andrology. – 2015. – Vol. 3. – P. 34–46.

23. A hierarchical frailty model for familial testicular germ cell tumors / M. Valberg, T. Grotmol, S. Tretli et al. // Am. J. Epidemiol. – 2014. – Vol. 179. – P. 499–506.

24. The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor / K.L. Nathanson, P.A. Kanetsky, R. Hawes et al. // Am. J. Hum. Genet. – 2005. – Vol. 77. – P. 1034–1043.

25. Identification of a novel androgen receptor mutation in a family with multiple components compatible with the testicular dysgenesis syndrome / G. Lottrup, A. Jorgensen, J.E. Nielsen et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2013 – Vol. 98. – P. 2223–2229.

26. Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism / M. Cools, J. Pleskacova, H. Stoop et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96. – P. 1171–1180.

27. Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model / Y.G. van der Zwan, K. Biermann, K.P. Wolffenbutlel et al. // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 67. – P. 692–701.

28. Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor / C.C. Chung, P.A. Kanelsky, Z. Wang et al. // Nat. Genet. – 2013. – Vol. 45. – P. 680–685.

29. Pathway-based analysis of GWAs data identifies association of sex determination genes with susceptibilily to testicular germ cell tumors / R. Koster, N. Mitra, K. D'Andrea et al. // Hum. Mal. Genet. – 2014. – Vol. 23 – P. 6061–6068.

30. Variants in or near KITLG, BAK 1, DMRT1, and TERT-CLPTM1 L predispose to familial testicular germ cell tumour / C.P. Kratz, S.S. Han, P.S. Rosenberg et al. // J. Med. Genet. – 2011. – Vol. 48. – P. 473–476.

31. *Rapley E.A.* Predisposition alleles for testicular germ cell tumour / E.A. Rapley, K.L. Nathanson // Curr. Opin. Genet. Dev. – 2010. – Vol. 20. – P. 225–230.

32. Polymorphic variation in the androgen receptor gene: association with risk of testicular germ cell cancer and metastatic disease / A. Västermark, Y.L. Giwercman, O. Hagströmer et al. // Eur. J. Cancer. – 2011. – Vol. 47. – P. 413–419.

33. Cancer risk in men exposed in utero to diethylstilbestrol / W.C. Strohsnitter, K.L. Noller, R.N. Hoover et al. // Nall. Cancer Inst. – 2001. – Vol. 93. – P. 545–551.

34. *Henderson B.E.* Estrogens as a cause of human cancer / B.E. Henderson, R. Ross, L. Bernstein // Cancer Res. – 1988. – Vol. 48. – P. 246–253.

35. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the mother / M.B. Cook, O. Akre, D. Forman et al. // Int. J. Epidemiol. – 2009. – Vol. 38. – P. 1532–1542.

36. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the son / M.B. Cook, O. Akre, D. Forman et al. // Int. J. Epidemiol. – 2010. – Vol. 39. – P. 1605–1618.

37. United Kingdom Testicular Cancer Sludy Group. A etiology of testicular cancer: association with congenital abnormalities, ago etpuberty, infertility, and exercise / D. Forman, M. Pike, G. Davey et al. // BMJ. – 1994. – Vol. 308. – P. 1393–1399.

38. *Dieckmann K.P.* The prevalence of familial testicular cancer / K.P. Dieckmann, U. Pichlmeier // Cancer. – 1997. – Vol. 80, № 10. – P. 1954–1960.

39. Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis / J.A. Baker, G.M. Buck, J.E. Vena, K.B. Moysich // Cancer Causes Control. – 2005. – Vol. 16. – P. 295–299.

40. *Doria-Rose V.P.* Subfertility and the risk of testicular germ cell tumors (United States) / V.P. Doria-Rose, M.L. Biggs, N.S. Weiss // Cancer Causes Control. – 2005. – Vol. 16. – P. 651–656.

41. *Casleren N.J.* Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline / N.J. Casleren, L.H. Looijenga, G.R. Dohle // Int. J. Androl. – 2009. – Vol. 32. – P. 279–287.

42. *Jorgensen N.* Clinical and biological significance of carcinoma of the testis / N. Jorgensen // Cancer surveys. – 1990. – Vol. 9. – P. 287–302.

43. *Воробьёв А.В.* Обзор важнейших событий в онкоурологии / А.В. Воробьёв // Практическая онкология. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 55–64.

44. *Dieckmann K.P.* Is risk of testicular cancer related to the body size? / K.P. Dieckmann, U. Pichlmeier // Eur. Urol. – 2002. – Vol. 42, № 6. – P. 564–569.

45. Physical activity, medical history and risk of testicular cancer / R.P. Gallagher, S. Huchcroft, N. Phillips et al. // Cancer Causes Control. – 1995. – Vol. 66. – P. 398–406.

46. Cancer of the Testis / G.J. Bosl, D.F. Bajorin, J. Sheinfeld et al. // Cancer Principles & Practice of Oncology / Eds.: V.T. De Vita, S. Hellman, S.A. Rosenberg. – Philadelphia: Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins, 2005. – P. 1269–1294.

47. *Матвеев В.Б.* Опухоли яичка и паратестикулярных тканей / В.Б. Матвеев, М.И. Волкова // Клиническая онкоурология / под ред. Б.П. Матвеева. – М.: Вердана, 2003. – С. 617–684.

48. *McGlynn K.A.* Adolescent and adult risk factors for testicular cancer / K.A. McGlynn, B. Trabert // Nat. Rev. Urol. – 2012. – Vol. 9. – P. 339–349.

49. Sharpe R.M. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? / R.M. Sharpe, N.E. Skakkebaek // Lancet. – 1993. – Vol. 341. – P. 1392–1395.

50. Association of marijuana use and the incidence of testicular germ cell tumors / J.R. Daling, D.R. Doody, X. Sun et al. // Cancer. – 2009. – Vol. 115. – P. 1215–1223.

51. Marijuana use and testicular germ cell tumors / B. Trabert, A.J. Sigurdson, A.M. Sweeney et al. // Cancer. – 2011. – Vol. 117. – P. 848–853.

52. *Mostofi F.K.* Histological typing of testis tumours / F.K. Mostofi, I.A. Sesterhenn, L.H. Sobin // WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd ed. – Berlin–Heidelberg–New-York–Tokyo: Springer, 1998.

53. WHO Histological classification of testis tumours // Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs / Eds.: J.N. Eble, G. Sauter, J.I. Epstein, I.A. Sesterhenn. – Lyons: IARC Press, 2004. – P. 250–262.

54. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs / Eds.: Eble Holger Moch, Peter A. Humphrey, Thomas M. Ulbright, Victor E. Reuter. – Lyons: IARC Press, 2016. – P. 184–258.

55. *Skakkebaek N.E.* Possible carcinoma-in-situ of the testis / N.E. Skakkebaek // Lancet. – 1972. – Vol. 12. – P. 516–517.

56. *Ulbright T.M*. Germ cell neoplasms of the testis / T.M. Ulbright // Am. J. Surg. Pathol. – 1993. – Vol. 17. – P. 1075–1091.

57. *Reuter V.E.* Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors / V.E. Reuter // Mod. Pathol. – 2005 – Vol. 18, № 2. – P. 51–60.

58. C-KIT is frequently mutated in bilateral germ cell tumours and down-regulated during progression from intratubular germ cell neoplasia to seminoma / K. Biermann, F. Goke, D. Nettersheim et al. // J. Pathol. – 2007. – Vol. 213. – P. 311–318.

59. Somatic KIT mutations occur predominantly in seminoma germ cell tumors and are not predictive of bilateral disease: report of 220 tumors and review of literature / J. Coffey, R. Linger, J. Pugh et al. // Genes Chromosomes Cancer. – 2008. – Vol. 47. – P. 34–42.

60. Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ-cell tumors / L.H. Looljenga, H. de Leauw, M. Oorschot et al. // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P. 7674–7678.

61. Somatic mutations of KIT in familial testicular germ cell tumours / E.A. Rapley, S. Hockley, W. Warren et al. // Br. J. Cancer. – 2004. – Vol. 90. – P. 2397–2401.

62. *Nielsen H.* The fine structure of possible carcinoma-in-situ in the seminiferous tubules in the testis of four infertile men / H. Nielsen, M. Nielsen, N.E. Skakkebaek // Acta Pathol. Microbiol. Scand. – 1974. – Vol. 82. – P. 235–248.

63. Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma in situ revealed by genome-wide gene expression profiling / K. Almstrup, C.E. Hoei-Hansen, U. Wirkner [et al.] // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64. – P. 4736–4743.

64. The pluripotency homeobox gene NANOG is expressed in human germ cell tumors / A.H. Hart, L. Hartley, K. Parker et al. // Cancer. – 2005. – Vol. 104. – P. 2092–2098.

65. POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotenl potential in human germ cell tumors / L.H. Looijenga, H. Stoop, H.P. de Leeuw et al. // Cancer Res. – 2003. – Vol. 63. – P. 2244–2250.

66. Carcinoma in situ testis displays permissive chromatin modifications similar to immature foetal germ cells / K. Almstrup, J.E. Nielsen, O. Mlynarska et al. // Br. J. Cancer. – 2010. – Vol. 103. – P. 1269–1276.

67. Global DNA methylation in fetal human germ cells and germ cell tumours: association with differentiation and cisplatin resistance / H. Wermann, H. Stoop, A.J. Gillis et al. // J. Pathol. – 2010. – Vol. 221. – P. 433–442.

68. *Rajpert-De Meyts E.* Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects / E. Rajpert-De Meyts // Hum. Reprod. Update. – 2006. – Vol. 12. – P. 303–323.

69. Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours / L.H. Looijenga, A.J. Gillis, H. Stoop et al. // Int. J. Androl. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 304–31

70. *Harms D.* Germ cell тumours of childhood. Report of 170 cases including 59 pure and partial yolk-sac tumours / D. Harms, U. Janig // Virchows Arch. Pathol. Anat. – 1986. – Vol. 409. – P. 223–239.

71. *Purysko A.S.* Radiologic imaging of patients with bladder cancer / A.S. Purysko, H.M. Leão Filho, B.R. Herts // Semin. Oneal. – 2012. – Vol. 39. – P. 543–558.

72. Spermatocytic seminoma of testis with sarcomatous transformation. A report of five cases / L.D. True, C.N. Otis, W. Delprado et al. // Am. J. Surg. Pathol. – 1988. – Vol. 12. – P. 75–82.

73. Genetic basis of human testicular germ cell cancer: insights from the fruitfly and mouse / C.M. Browne, G.R. Hime, P. Koopman, K.L. Loveland // Cell Tissue Res. – 2005. – Vol. 322. – P. 5–19.

74. *Oosterhuis J.W.* Testicular germ-cell tumours in a broader perspective / J.W. Oosterhuis, L.H. Looijenga // Nat. Rev. Cancer. – 2005. – Vol. 5. – P. 210–222.

75. *Bolen J.W*. Mixed germ cell-sex cord stromal tumor. A gonadal tumor distinct from gonablastoma / J.W. Bolen // Am. J. Surg. Pathol. – 1998. – Vol. 75. – P. 565–573.

76. Gene expression patterns in human embryonic stem cells and human pluripotent germ cell tumors / J.M. Sperger, X. Chen, J.S. Draper et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2003. – Vol. 100, № 23. – P. 13350–13355.

77. Insights on neoplastic stem cells from gel-based proteomics of childhood germ cell tumors / W.E. Haskins, S. Eedala, Y.L. Avinash Jadhav et al. // Pediatr. Blood Cancer. – 2012. – Vol. 58, № 5. – P. 722–728.

78. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors / G.J. Bosl, D.H. Ilson, E. Rodriguez, R.J. Motzer // J. Natl. Cancer. Inst. – 1994. – Vol. 86. – P. 349–355.

79. Alterations of the p53 tumour suppressor gene in carcinoma in situ of the testis / M.A. Kuczyk, J. Serth, C. Bokemeyer et al. // Cancer. – 1996. – Vol. 78, № 9. – P. 958–966.

80. *Rajpert-De Meyts E.* Heterogeneity of expression of immunohistochemical tumour markers in testicular carcinoma in situ: pathogenetic relevance / E. Rajpert-De Meyts, M. Kvist, N.E. Skakkebck // Virchows Arch. – 1996. – Vol. 428. – P. 133–139.

81. *Schopperle W.M*. The TRA-1-60 and TRA-1-81 human pluripotent stem cell markers are expressed on podocalyxin in embryonal carcinoma / W.M. Schopperle, W.C. Dewolf // Stem. Cells. – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 723–730.

82. In situ numeric analysis of centromeric regions of chromosomes 1, 12 and 15 of seminomas, nonseminomatous germ cell tumors, and carcinoma in situ of human testis / L.H.J. Looijenga, A.J.M. Gillis, W.L.J. Van Putten, J.W. Oosterhuis // Lab. Invest. – 1993. – Vol. 68. – P. 211–219.

83. Chromosomal constitution of human spermatocytic seminomas: compartive genomic hybridization supported by conventional and interphase cytogenetics / C. Rosenberg, M.C. Mostert, T.S. Bakker et al. // Genes Chromosomes Cancer. – 1998. – Vol. 18, № 23. – P. 286–291.

84. Comparative genomic and in situ hybridization of germ cell tumors of the infantile testis / M.C. Mostert, C. Rosenberg, H. Stoop et al. // Lab. Invest. – 2000. – Vol. 80. – P. 1055–1064.

85. A 46,XY female with mixed gonadal dysgenesis and a 48,XY, + 7, + i(12p) chromosome pattern in a primary gonadal tumor / A. Hamers, B. De Jong, R.F. Suijkerbuijk et al. // Cancer Genet. Cytogenet. – 1991.– Vol. 57. – P. 219–224.

86. Overexpression of genes on 16q associated with cisplatin resistance of testicular germ cell tumor cell lines / C. Wilson, J. Yang, J.C. Strefford et al. // Genes Chromosomes Cancer. – 2005. – Vol. 43, № 2. – P. 211–216.

87. Role of p53 and MDM2 in treatment response of human germ cell tumors / A.F. Kersemaekers, F. Mayer, M. Molier et al. // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 6. – P. 1551–1561.

88. New insights into the pathology and molecular biology of human germ cell tumors / F. Honecker, J.W. Oosterhuis, F. Mayer et al. // World J. Urol. – 2004. – Vol. 22. – P. 15–24.

References

1. Trabert B., Chen J., Devesa S.S., Bray F., McGlynn K.A. (2015). International patterns and trends in testicular cancer incidence, overalland by histologic subtype, 1973–2007. *Andrology*. 3: 4–12.

2. Burova E.A., Bulanov A.A., Tryakin A.A., Fedyanin M.Y., Tyulyandin S.A., Matveyev V.B. (2015). Lechenie seminomy yaichka 1 stadii [Treatment for stage I testicular seminoma]. *Onkourolohiia – Cancer Urology.* 3: 7–11.

3. Woodward P.J., Heidenreich A., Looijenga L.H.J. (2004) Germ cell tumours. In: Eble, J.N., Sauter, G., Epstein, J.I., Sesterhenn, I.A. (eds.) WHO classification of tumours. VI. *Pathology and genetics of tumours of the urinary system and genital organs – Pathology and genetics of the urinary system and male genital organ*. Lyon: IARC Press: 221–249.

4. Stang A., Trabert B., Wentzensen N., Cook M.B., Rusner C., Oosterhuis J.W. et al. (2012). Gonadal and extragonadal germ cell tumours in the United States, 1973–2007. *Int. J. Androl.* 35: 616–625.

5. Bray F., Richiardi L., Ekbom A., Pukkala E., Cuninkova M., Moller H. (2006). Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int. J. Cancer*. 118: 3099–3111.

6. Znaor A., Lortet-Tieulent J., Laversanne M., Jemal A., Bray F. (2015). International testicular cancer incidence trends: generational transitions in 38 countries 1900–1990. *Cancer Causes Control* 26: 151–158.

7. Imyanitov E.N. (2006). Epidemiologiya i biologiya germinogennyh opuholej [Epidemiology and biology of germinal cell tumors]. *Prakticheskaia onkolohiia – Practical Oncology.* 7: 1–5. [in Russian].

8. Levine H., Afek A., Shamiss A., Derazne E., Tzur D., Zavdy O. et al. (2013). Risk of germ cell testicular cancer according to origin: a migrant cohort study in 1 100 000 Israeli men. *Int. J. Cancer.* 132: 1878–1885.

9. Montgomery S.M., Granath F., Ehlin A., Sparen P., Ekbom A. (2005). Germ-cell testicular cancer in offspring of Finnish immigrants to Swede. *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* 14: 280–282.

10. Rijlaarsdam M.A., Looijenga L.H. (2014). An oncofetal and developmental perspective on testicular germ cell cancer. *Semin. Cancer Biol.* 29: 59–74.

11. Albers P., Albrecht W., Algaba F. (2005). Guidelines on Testicular Cancer. *Europ. Urol.* 48: 885–894.

12. Dohle G.R., Colpi G.M., Hargreave T.B., Papp G.K., Jungwirth A., Weidner W. (2005). EAU Guidelines on Male Infertility. *Europ. Urol.* 48: 703–711.

13. Heimdal K., Olsson H., Tretli S., Flodgren P., Borresen A.L., Fossa S.D. (1996). Familial testicular cancer in Norway and southern Sweden. *Br. J. Cancer.* 73: 964–969.

14. Hemminki K., Chen B. (2006). Familial risks in testicular cancer as aetiological clues. *Int. J. Androl.* 29: 205–210.

15. Sonneveld D.J., Sleijfer D.T., Schrafford Koops H., Sijmons R.H., van der Graaf W.T., Sluiter W.J. et al. (1999). Familial testicular cancer in a single-center population. *Eur. J. Cancer.* 35: 1368–1373.

16. Westergaard T., Olsen J.H., Frisch M., Kroman N., Nielsen J.W., Melbye M. (1996). Cancer risk in fathers and brothers of testicular cancer patients in Denmark. A population-based study. *Int. J. Cancer.* 66: 627–631.

17. Greene M.H., Mai P.L., Loud J.T., Pathak A., Peters J.A., Mirabello L. et al. (2015). Familial testicular germ cell tumors (FTGCT) – overview of a multidisciplinary etiologic study. *Andrology.* 3: 47–58.

18. Czene K., Lichtenstein P., Hemminki K. (2002). Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int. J. Cancer.* 99: 260–266.

19. Ruark E., Seal S., McDonald H., Zhang F., Elliot A., Lau K. et al. (2013). Identification of nine new susceptibility loci for testicular cancer, including variants near DAZL and PRDM14. *Nat. Genet.* 45: 686–689.

20. Swerdlow A.J., De Stavola B.L., Swanwick M.A., Maconochie N.E. (1997). Risks of breast and testicular cancers in young adult twins in England and Wales: evidence on prenatal and genetic etiology. *Lancet.* 350: 1723–1728.

21. Bosl G.J., Motzer R.J. (1997). Testicular germ-cell cancer. *N. Engl. J. Med.* 337: 242–253.

22. Litchfield K., Shipley J., Turnbull C. (2015). Common variants identified in genome-wide association studies of testicular germ cell tumour: an update, biological insights and clinical application. *Andrology.* 3: 34–46.

23. Valberg M., Grotmol T., Tretli S., Veiered M.B., Moger T.A., Aalen O.O. (2014). A hierarchical frailty model for familial testicular germ cell tumors. *Am. J. Epidemiol.* 179: 499–506.

24. Nathanson K.L., Kanetsky P.A., Hawes R, Vaughn D.J., Letrero R. et al. (2005). The Y deletion gr/gr and susceptibility to testicular germ cell tumor. *Am. J. Hum. Genet.* 77: 1034–1043.

25. Lottrup G., Jorgensen A., Nielsen J.E., Jorgensen N., Duno M., Vinggaard A.M. et al (2013). Identification of a novel androgen receptor mutation in a family with multiple components compatible with the testicular dysgenesis syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98: 2223–2229.

26. Cools M., Pleskacova J., Stoop H., Hoebeke P., Van Laecke E., Drop S.L. et al. (2011). Gonadal pathology and tumor risk in relation to clinical characteristics in patients with 45,X/46,XY mosaicism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96: 1171–1180.

27. Van der Zwan Y.G., Biermann K., Wolffenbuttel K.P., Cools M., Looijenga L.H. (2015). Gonadal maldevelopment as risk factor for germ cell cancer: towards a clinical decision model. *Eur. Urol.* 67: 692–701.

28. Chung C.C., Kanetsky P.A., Wang Z., Hildebrandt M.A., Koster R., Skotheim R.I. et al. (2013). Meta-analysis identifies four new loci associated with testicular germ cell tumor. *Nat. Genet*. 45: 680–685.

29. Koster R., Mitra N., D'Andrea K., Vardhanabhuti S., Chung C.C., Wang Z. et al. (2014). Pathway-based analysis of GWAs data identifies association of sex determination genes with susceptibilily to testicular germ cell tumors. *Hum. Mal. Genet.* 23: 6061–6068.

30. Kratz C.P., Han S.S., Rosenberg P.S., Berndt S.I., Burdett L. et al. (2011). Variants in or near KITLG, BAK 1, DMRT1, and TERT-CLPTM1 L predispose to familial testicular germ cell tumour. *J. Med. Genet*. 48: 473–476.

31. Rapley E.A., Nathanson K.L. (2010). Predisposition alleles for testicular genm cell tumour. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 20: 225–230.

32. Vastermark A., Giwercman Y.L., Hagstromer O., Rajpert De-Meyts E., Eberhard J., Stahl O. et al. (2011). Polymorphic variation in the androgen receptor gene: association with risk of testicular germ cell cancer and metastatic disease. *Eur. J. Cancer.* 47: 413–419.

33. Strohsnitter W.C., Noller K.L., Hoover R.N., Robboy S.J., Palmer J.R., Titus-Ernstoff L. et al. (2001). *Nall. Cancer Inst*. 93: 545–551.

34. Henderson B.E., Ross R., Bernstein L. (1988). Estrogens as a cause of human cancer. *Cancer Res.* 48: 246–253.

35. Cook M.B., Akre O., Forman D., Madigan M.P., Richiardi L., McGlynn K.A. (2009). A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the mother. *Int. J. Epidemiol.* 38: 1532–1542.

36. Cook M.B., Akre O., Forman D., Madigan M.P., Richiardi L., McGlynn K.A. (2010). A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the son. *Int. J. Epidemiol.* 39: 1605–1618.

37. Forman D., Pike M.C., Davey G., Dawson S., Baker K. (1994). A etiology of testicular cancer: association with congenital abnormolities, ago etpuberty, infertilifity, and exercise. *BMJ.* 308: 1393–1399.

38. Dieckmann K.P., Pichlmeier U. (1997). The prevalence of familial testicular cancer. *Cancer.* 80 (10): 1954–1960.

39. Baker J.A., Buck G.M., Vena J.E., Moysich K.B. (2005). Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis. *Cancer Causes Control.* 16: 295–299.

40. Doria-Rose V.P., Biggs M.L., Weiss N.S. (2005). Subfertility and the risk of testicular germ cell tumors (United States). *Cancer Causes Control.* 16: 651–656.

41. Casleren N.J., Looijenga L.H., Dohle G.R. (2009). Testicular microlithiasis and carcinoma in situ overview and proposed clinical guideline. *Int. J. Androl.* 32: 279–287.

42. Jorgensen N. (1990). Clinical and biological significance of carcinoma of the testis. *Cancer surveys*. 9: 287–302.

43. Vorobiev A.V. (2005). Obzor vazhneishikh sobytii v onkourolohii [Review of the most important events in oncologic urology]. *Prakticheskaia onkolohiia – Practical Oncology*. 6: 55–64. [in Russian].

44. Dieckmann K.P., Pichlmeier U. (2002). Is risk of testicular cancer related to the body size? *Eur. Urol.* 42 (6): 564–569.

45. Gallagher R.P., Huchcroft S., Phillips N., Hill G.B., Coldman A.J., Coppin C. et al. (1995). Physical activity, medical history and risk of testicular cancer. *Cancer Causes Control.* 66: 398–406.

46. Bosl G.J., Bajorin D.F., Sheinfeld J., Motzer R.J., Chaganti R.S.K. (2005). Cancer of the Testis. In: De Vita, V.T., Hellman, S., Rosenberg, S.A. (eds.). *Cancer Principles & Practice of Oncology.* Philadelphia: Baltimore; Lippincott Williams & Wilkins, 1269–1294.

47. Matveiev V.B., Volkova M.I. (2003). Opuholi yaichka i paratestikuliarnykh tkanei [Tumors of testes and paratesticular tissues]. *Klinicheskaia onkourolohiia – Clinical oncologic urology*. Moscow: Verdana: 617–684. [in Russian].

48. McGlynn K.A., Trabert B. (2012). Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. Nat. Rev. Urol. 9: 339–349.

49. Sharpe R.M., Skakkebaek N.E. (1993). Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 341: 1392–1395.

50. Daling J.R., Doody D.R., Sun X., Trabert B.L., Weiss N.S., Chen C. (2011). Association of marijuana use and the incidence of teslicular germ cell tumors. *Cancer.* 115: 1215–1223.

51. Trabert B., Sigurdson A.J., Sweeney A.M., Strom S.S., McGlynn K.A. (1994). Marijuana use and testicular germ cell tumors. *Cancer.* 117: 848–853.

52. Mostofi F.K. (1998). Histological typing of testis tumours. In: Mostofi F.K., Sesterhenn I.A., Sobin L.H. WHO International Histological Classification of Tumours, 2nd ed. Berlin – Heidelberg – New-York – Tokyo: Springer. B-905

53. WHO (2004). WHO Histological classification of testis tumours. In: Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (eds.) Pathology & Genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyons: IARC Press, 250–262.

54. Moch E.H., Humphrey P.A., Ulbright T.M., Reuter V.E. (2016). WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyons: IARC Press, 184–258.

55. Skakkebaek N.E. (1972). Possible carcinoma-in-situ of the testis. *Lancet.* 12: 516–517.

56. Ulbright T.M. (1993). Germ cell neoplasms of the testis. *The Am. J. Surg. Pathol.* 17: 1075–1091.

57. Reuter V.E. (2005). Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors. *Mod. Pathol.* 18 (2): 51–60.

58. Biermann K., Goke F., Nettersheim D., Eckert D., Zhou H., Kahl P. et al. (2007). C-KIT is frequently mutated in bilateral germ cell tumours and down-regulated during progression from intratubular germ cell neoplasia to seminoma. *J. Pathol.* 213: 311–318.

59. Coffey J., Linger R., Pugh J., Dudakia D., Sokal M., Easton D.F. et al. (2008). Somatic KIT mutations occur predominantly in seminoma germ cell tumors and are not predictive of bilateral disease: report of 220 tumors and review of literature. Genes Chromosomes Cancer. 47: 34–42.

60. Looijenga L.H., de Leeuw H., van Oorschot M., van Gurp R.J., Stoop H., Gillis A.J. et al. (2003). Stem cell factor receptor (c-KIT) codon 816 mutations predict development of bilateral testicular germ-cell tumors. *Cancer Res*. 63: 7674–7678.

61. Rapley E.A., Hockley S., Warren W., Johnson L., Huddart R., Crockford G. et al. (2004). Somatic mutations of KIT in familial testicular germ cell tumours. *Br. J. Cancer.* 90: 2397–2401.

62. Nielsen H., Nielsen M., Skakkebaek N.E. (1974). The fine structure of possible carcinoma-in-situ in the seminiferous tubules in the testis of four infertile men. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 82: 235–248.

63. Almstrup K., Hoei-Hansen C.E., Wirkner U., Blake J., Schwager C., Ansorge W. et al. (2004). Embryonic stem cell-like features of testicular carcinoma in situ revealed by genome-wide gene expression profiling. *Cancer Res.* 64: 4736–4743.

64. Hart A.H., Hartley L., Parker K., Ibrahim M., Looijenga L.H., Pauchnik M. et al. (2005). *Cancer.* 104: 2092–2098.

65. Looijenga L.H., Stoop H., de Leeuw H.P., de Gouveia Brazao C.A., Gillis A.J., van Roozenda-al K.E. et al. (2003). POU5F1 (OCT3/4) identifies cells with pluripotenl potential in human germ cell tumors. *Cancer Res*. 63: 2244–2250.

66. Almstrup K., Nielsen J.E., Mlynarska O., Jansen M.T., Jorgensen A., Skakkebæk N.E. et al. (2010). Carcinoma in situ testis displays permissive chromatin modifications similar to immature foetal germ cells. *Br. J. Cancer.* 103: 1269–1276.

67. Wermann H., Stoop H., Gillis A.J., Honecker F., van Gurp R.J., Ammerpohl O. et al. (2010). Global DNA methylation in fetal human germ cells and germ cell tumours: association wilh differentiation and cisplatin resistance. *J. Pathol.* 221: 433–442.

68. Rajpert-De Meyts E. (2006). Developmental model for the pathogenesis of testicular carcinoma in situ: genetic and environmental aspects. *Hum. Reprod. Update.* 12: 303–323.

69. Looijenga L.H., Gillis A.J., Stoop H., Hersmus R., Oosterhuis J.W. (2007). Relevance of microRNAs in normal and malignant development, including human testicular germ cell tumours. *Int. J. Androl.* 30 (4): 304–314.

70. Harms D., Janig U. (1986). Germ cell tumours of childhood. Report of 170 cases including 59 pure and partial yolk-sac tumours. *Virchows Arch. Pathol. Anat.* 409: 223–239.

71. Purysko A.S., Leao Filho H.M., Herts B.R. (2012). Radiologic imaging of patients with bladder cancer. *Semin. Oneal.* 39: 543–558.

72. True L.D., Otis C.N., Delprado W., Scully R.E., Rosai J. (1988). Spermatocytic seminoma of testis with sarcomatous transformation. A report of five cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 12: 75–82.

73. Browne C.M., Hime G.R., Koopman P., Loveland K.L. (2005). Genetic basis of human testicular germ cell cancer: insights from the fruitfly and mouse. *Cell Tissue Res.* 322: 5–19.

74. Oosterhuis J.W., Looijenga L.H. (2005). Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat. Rev. Cancer.* 5: 210–222.

75. Bolen J.W. (1998). Mixed germ cell-sex cord stromal tumor. A gonadal tumor distinct from gonablastoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 75: 565–573.

76. Sperger J.M., Chen X., Draper J.S., Antosiewicz J.E., Chon C.H., Jones S.B. et al. (2003). Gene expression patterns in human embryonic stem cells and human pluripotent germ cell tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 100 (23): 13350–13355.

77. Haskins W.E., Eedala S., Jadhav Y.L., Labhan M.S., Pericherla V.C., Perlman E.J. (2012). Insights on neoplastic stem cells from gel-based proteomics of childhood germ cell tumors. *Pediatr. Blood Cancer.* 58(5): 722–728.

78. Bosl G.J., Ilson D.H., Rodriguez E., Motzer R.J., Reuter V.E., Chaganti R.S. (1994). Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J. Natl. Cancer. Inst.* 86: 349–355.

79. Kuczyk M.A., Serth J., Bokemeyer C., Jonassen J., Machtens S., Werner M. et al. (1996). Alterations of the p53 tumour suppressor gene in carcinoma in situ of the testis. *Cancer.* 78 (9): 958–966.

80. Rajpert-De Meyts E., Kvist M., Skakkebaek N.E. (1996). Heterogeneity of expression of immunohistochemical tumour markers in testicular carcinoma in situ: pathogenetic relevance. *Virchows Arch.* 428: 133–139.

81. Schopperle W.M., Dewolf W.C. (2007). The TRA-1-60 and TRA-1-81 human pluripotent stem cell markers are expressed on podocalyxin in embryonal carcinoma. *Stem. Cells.* 25 (3): 723–730.

82. Looijenga L.H.J., Gillis A.J.M., Van Putten W.L.J., Oosterhuis J.W. (1993). In situ numeric analysis of centromeric regions of chromosomes 1, 12 and 15 of seminomas, nonseminomatous germ cell tumors, and carcinoma in situ of human testis. *Lab. Invest.* 68: 211–219.

83. Rosenberg C., Mostert M.C., Schut T.B., van de Pol M., van Echten J., de Jong B. et al. (1998). Chromosomal constitution of human spermatocytic seminomas: compazitive genomic hybridization supported by conventional and interphase cytogenetics. *Genes Chromosomes Cancer.* 18, 23: 286–291.

84. Mostert M.C., Rosenberg C., Stoop H., Schuyer M., Timmer A., Oosterhuis W. et al. (2000). Comparative genomic and in situ hybridization of germ cell tumors of the infantile testis. *Lab. Invest*. 80: 1055–1064.

85. Hamers A., de Jong B., Suijkerbuijk R.F., Geurts van Kessel A., Oosterhuis J.W., van Echten J. et al. (1991). A 46,XY female with mixed gonadal dysgenesis and a 48,XY, + 7, + i(12p) chromosome pattern in a primary gonadal tumor. *Cancer Genet. Cytogenet.* 57: 219–224.

86. Wilson C., Yang J., Strefford J.C., Summersgill B., Young B.D., Shipley J. et al. (2005). Overexpression of genes on 16q associated with cisplatin resistance of testicular germ cell tumor cell lines. *Genes Chromosomes Cancer.* 43 (2): 211–216.

87. Kersemaekers A.M., Mayer F., Molier M., van Weeren P.C., Oosterhuis J.W., Bokemeyer C. et al. (2002). Role of p53 and MDM2 in treatment response of human germ cell tumors. *J. Clin. Oncol.* 6: 1551–1561.

88. Honecker F., Oosterhuis J.W., Mayer F., Hartmann J.T., Bokemeyer C., Looijenga L.H. (2004). New insights into the pathology and molecular biology of human germ cell tumors. *World J. Urol.* 22: 15–24.

С.Н. Потапов, Н.И. Горголь, О.Н. Плитень, Д.И. Галата, А.А. Снитко

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ЯИЧЕК (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В статье рассмотрены проблемы, стоящие перед патоморфологом, который имеет дело с герминогенными опухолями яичек, с точки зрения эпидемиологии, этиологии, молекулярно-генетических особенностей данных опухолей и их современной номенклатуры.

Ключевые слова: *герминогенные опухоли яичек, эпидемиология, этиология, классификация, молекулярная биология.*

S.M. Potapov, N.I. Gorgol, O.M. Pliten, D.I. Galata, O.A. Snitko

TESTICULAR GERM CELL TUMORS (LITERATURE REVIEW)

The article deals with the problems that the pathomorphologist faces when dealing with testicular germ cell tumors. It is considered from the point of view of epidemiology, etiology, molecular and genetic peculiarities of the tumor under discussion, in terms of the present day nomenclature.

Keywords: *testicular germ cell tumors, epidemiology, etiology, classification, molecular biology.*

Надійшла до редакції 19.02.18

Контактна іонформація

Потапов Сергій Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380637095193.

E-mail: pathomorphologist@gmail.com.

Горголь Наталія Іванівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Плітень Оксана Миколаївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Галата Дар'я Григорівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Снітко Олександр Анатолійович – підполковник медичної служби, начальник патологоанатомічного відділення Військово-медичного клінічного центру Північного регіону.

УДК 616-002.2:616.151.5:616.155.1

В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот, С.С. Ершов, Н.А. Ершова, С.В. Руденко, А.Ю. Семенченко, В.А. Бондаренко

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

РОЛЬ ЭРИТРОЦИТОВ В ФОРМИРОВАНИИ ВОСПАЛЕНИЯ И ТРОМБОЗА И В ВОЗДЕЙСТВИИ АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Выявление механизмов взаимодействия систем воспаления и коагуляции, а также степени их участия в патогенезе различных заболеваний является очень важным для разработки эффективных терапевтических протоколов. В последние годы возросло количество исследований, связанных с изучением взаимодействия эритроцитов с клетками крови и сосудов в условиях, моделирующих воспаление и тромбоз. Исследования в данном направлении позволили раскрыть некоторые механизмы клеточных взаимодействий, которые указывают на возможность эффективной терапевтической коррекции воспалительных и тромботических расстройств.

Ключевые слова: *воспаление, тромбоз, антитромботические средства, эритроциты.*

Введение

Воспаление является неотъемлемой частью большинства хронических заболеваний человека, включая гепатит, метаболический синдром, лёгочную гипертензию, панкреатит, серповидно-клеточную анемию и сердечно-сосудистые заболевания [1–8]. При развитии воспаления отмечается активация коагуляции, что может приводить к нарушению функции органов [1, 2, 4, 6, 7, 9]. Отрицательные эффекты хронического воспаления и окислительного стресса на сосудистую систему могут быть вызваны нарушением гемодинамики из-за повышения вязкости крови и увеличения степени агрегации тромбоцитов и эритроцитов [10]. Газотранспортная функция эритроцитов является основной, в то же время эритроциты вносят вклад в формирование воспаления и гиперкоагуляции [11]. Вместе с тем, защитная реакция организма на развитие осложнений (тромбоэмболии, инсульта) опосредуется дополнительными функциями эритроцитов, включая метаболизм оксида азота, регуляцию окислительно-восстановительного баланса и вязкости крови. Понимание развития воспалительных и тромботических осложнений при различных заболеваниях требует выявления роли указанных дополнительных функций, а также определения роли внутренней и системной дисфункции эритроцитов на моделях животных и в клинических условиях [12].

Провоспалительные медиаторы (IL-1, TNF-α, MCP-1 и др.) играют фундаментальную роль в системном и хроническом воспалении и вовлечены в патологические изменения эритроцитов, активацию лейкоцитов, тромбоцитов и образование аномального тромба [13–17]. Эритроциты, добавленные в культуральную среду с активированными моноцитами, значительно повышают активность тканевого фактора свёртывания крови и уровень провоспалительного хемотаксического фактора (MCP-1). Данный эффект потенцировался как человеческими, так и мышиными эритроцитами. Хемокин MCP-1 связывается с рецептором хемокинов DARC на поверхности эритроцитов. DARC-дефицитные мышиные эритроциты не способствовали проявлению указанного эффекта. Эти результаты выявляют механизм стимуляции эритроцитами прокоагулянтной и провоспалительной активности моноцитов, который опосредуется рецепторами хемокина на эритроцитах [17]. Установлено, что обработка цельной крови липополисахаридом, зимозаном или форбол-миристат-ацетатом вызывает повышение продукции TNF-α и IL-10 моноцитами. При этом включение в кровь эритроцитов, модифицированных фенилгидразином, приводит к большему повышению уровня указанных цитокинов. Авторы [16] пришли к заключению, что стимуляция эритроцитами

© В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот и др., 2018

производства цитокинов в моноцитах может отрицательно повлиять на клиническое течение травм и инфекций, и особенно при переливании эритроцитов.

Посттрансфузионные воздействия на эритроциты (деформационный и окислительный стресс) усиливают повреждения, полученные при гипотермическом хранении (ГТХ) [18]. Нарушение асимметрии мембран и их везикуляция, а также накопление свободного гемоглобина и биологически активных медиаторов являются следствием повреждения эритроцитов при гипотермическом хранении [19, 20]. Экспозиция фосфатидилсерина (ФС) на мембранах является основной причиной адгезии эритроцитов к эндотелию [20–22], что приводит к торможению кровотока, ухудшению оксигенации и перфузии тканей [21, 23, 24]. Данные нарушения отмечаются при трансфузии ГТХ-эритроцитов пациентам с гемолитическими анемиями, геморрагическим синдромом, воспалением или сепсисом [14, 25–29].

Развитие осложнений может определяться повышенным уровнем мембранных частиц в крови, обнаруживаемых при различных заболеваниях, включая серповидно-клеточную анемию, малярию и нефротический синдром [25, 30–32]. Накопление мембранных частиц в образцах ГТХ-эритроцитов считается признаком повреждения, а их переливание может вызывать посттрансфузионное воспаление и тромботическое осложнение у реципиентов [25, 30, 31]. Включение мембранных частиц эритроцитов в кровь вызывает ускорение её свертывания, а инкубационная процедура системы кровь – мембранные частицы приводит к повышению уровней ТФ, IL-1β, IL-6, IL-8 за счёт стимуляции их производства в моноцитах, а также к увеличению числа активированных тромбоцитов [31]. Неблагоприятные клинические последствия при трансфузии ГТХ-эритроцитов определяются также свободным гемоглобином, который окисляется в метгемоглобин и инициирует образование активных форм кислорода и окислительный гемолиз эритроцитов [19, 33]. При гемолитических анемиях и некоторых заболеваниях, включая лёгочную гипертензию и острый респираторный синдром, свободный гемоглобин является медиатором сосудистой патологии, повреждения лёгких, тромботических осложнений и воспаления [33–38]. Окислительный стресс при хранении эритроцитов приводит к производству липидных медиаторов (простагландины, изопростаны, тромбоксан), которые накапливаются в микрочастицах и супернатанте образцов ГТХ-эритроцитов и могут способствовать указанным осложнениям при переливании [19, 39].

Трансфузия ГТХ-эритроцитов в мышиной модели вызывает острую воспалительную реакцию с повышением уровня провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1, IL-6, IL-8) [15], характерных для хронической лёгочной гипертензии, метаболического синдрома, сердечно-сосудистых заболеваний, воспаления кишечника и диабета [3, 4, 8, 40, 41]. Массивная трансфузия ГТХ-эритроцитов пациентам с геморрагическим шоком (тяжёлая травма, операция на сердце) приводит к росту уровней IL-6, IL-8 и IL-10 в сыворотке крови и вызывает развитие посттрансфузионного воспаления [14, 28].

Вместе с тем, есть данные о том, что концентрации провоспалительных медиаторов (простагландин Е2, тромбоксан, IL-1β, IL-6) в образцах эритроцитов и цельной крови после гипотермического хранения остаются в допустимых пределах. Сделано предположение, что даже массивное переливание подобных образцов не будет приводить к негативным последствиям [39]. Кроме того, активация Т-клеток с продукцией про- и противовоспалительных цитокинов блокируется при включении в среду инкубации интактных эритроцитов, но при включении ГТХ-эритроцитов эффект был более выражен. Поэтому трансфузия ГТХ-эритроцитов может представлять потенциальный вклад в иммуносупрессивные осложнения, наблюдаемые у пациентов с травмой после переливания [42].

Следовательно, при развитии воспаления отмечается адгезия эритроцитов к эндотелию, что может приводить к торможению кровотока, нарушению перфузии и ухудшению оксигенации тканей. Данные негативные проявления более выражены при трансфузии ГТХ-эритроцитов. Посттрансфузионный стресс усиливает повреждения ГТХ-эритроцитов, которые стимулируют синтез провоспалительных медиаторов в моноцитах, но ингибируют производство про- и противовоспалительных цитокинов в Т-клетках.

При лечении пентоксифиллином больных с церебральным атеросклерозом степень агрегации эритроцитов увеличивалась у пациентов с первоначально низкой агрегируемостью. В то же время у пациентов с первоначально высоким уровнем агрегации эритро-

цитов терапия пентоксифиллином заметно снижала агрегируемость данных клеток. Эритроциты, полученные из крови пациентов, с их высокой степенью агрегации при инкубации с пентоксифиллином показывали снижение степени агрегации, тогда как в подгруппе пациентов с низкой агрегируемостью данный показатель увеличивался [43]. Подобный эффект пентоксифиллина был выявлен при использовании эритроцитов, полученных от пациентов с хроническим венозным заболеванием. Ингибирующее влияние пентоксифиллина на агрегацию эритроцитов было наиболее очевидным для тех клеток, тенденция которых к агрегации и общая стабильность агрегатов были наибольшими [44]. Введение пентоксифиллина здоровым добровольцам приводило к улучшению фильтруемости цельной крови, связанной как с одноразовой дозой, так и с семидневным введением препарата. Однако исследование не выявило влияния данного средства на деформируемость и агрегацию эритроцитов [45]. Показано, что пентоксифиллин ингибирует агрегацию тромбоцитов в цельной крови больше, чем в плазме. Данный эффект определяется тем, что препарат ингибирует поглощение эритроцитами аденозина, и это способствует действию пентоксифиллина [46], поскольку аденозин ингибирует активацию и агрегацию тромбоцитов [47]. Представленные данные указывают на то, что различные реакции агрегации эритроцитов на лекарственные препараты зависят от начального состояния указанного показателя перед лечением пациентов. Кроме того, эритроциты опосредуют усиление антиагрегантного действия пентоксифиллина на тромбоциты.

Терапия пентоксифиллином улучшает микроциркуляцию, особенно при заболеваниях, связанных с периферическими сосудами [48]. Терапевтический эффект дипиридамола, как и пентоксифиллина, в определённой степени опосредуется ингибированием захвата аденозина эритроцитами, повышением его уровня в плазме с последующим ингибированием активации тромбоцитов и воспаления [49, 50]. Аспирин является препаратом для профилактики сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, но его быстрый метаболизм в крови ограничивает ингибирование продукции тромбоксана А2, активации тромбоцитов и развития тромбоза. Поэтому до 50% пациентов при терапии аспирином продолжают испытывать тромбоэмболические осложнения. Данное явление называется резистентностью к аспирину, которая может быть также связана с воспалением и метаболическим синдромом [51]. В то же время эритроциты содержат фермент ацетилгидролазу, которая является основной аспирингидролазой крови человека, но значительно варьирует среди индивидуумов. Авторы исследования [52] предположили, что уровень активности эритроцитарного фермента в значительной степени определяет феномен резистентности к аспирину.

Показано, что обработка крови аспирином или дипиридамолом вызывает ингибирование агрегации тромбоцитов и нарушает агрегацию эритроцитов в условиях потока в перфузионной системе [53–55]. Эритроциты, обработанные дипиридамолом с последующим отмыванием, обладают способностью ингибировать агрегацию тромбоцитов. Эффект частично определяется препаратом, который удерживается клетками и проявляет свое действие после высвобождения [53]. Ингибирование агрегации тромбоцитов при обработке цельной крови аспирином сопровождается увеличением их адгезии к субэндотелию [54]. В то же время эритроциты, обработанные комбинацией аспирина и дипиридамола, по сравнению с интактными, в большей степени уменьшают взаимодействие тромбоцитов с субэндотелием. Эти результаты подтверждают синергизм данных препаратов в антитромбоцитарной терапии, а также показывают усиливающий эффект эритроцитов [56]. Вместе с тем, гипоксические условия устраняют ингибиторное действие аспирина на дальнейшую активацию тромбоцитов [54]. Показано, что аспирин в нормальных дозах может инициировать перекисное окисление липидов в эритроцитах человека и миокарде морской свинки. Авторы исследования предположили, что пациентам, использующим аспирин в течение длительного времени, может быть показана дополнительная терапия антиоксидантами [57]. В то же время дипиридамол, обладая антиоксидантным свойством, ингибирует пероксидацию липидов и гемолиз эритроцитов [58], предотвращает окисление липопротеинов низкой плотности и может стабилизировать мембраны тромбоцитов и эндотелия [49]. В сумме эффективность комбинированной терапии дипиридамолом и аспирином складывается из положительных воздействий и, вероятно, блокирования прооксидантного эффекта аспирина дипиридамолом. При дан-

ной терапии эритроциты способствуют ингибированию агрегации тромбоцитов и предотвращению их адгезии к субэндотелию. В то же время гипоксические условия в некоторых тканях организма при хроническом воспалении могут ослаблять терапевтическую эффективность аспирина.

Представленные данные литературы свидетельствуют о том, что при развитии воспаления отмечается нарушение деформируемости эритроцитов, усиление их адгезии к эндотелию и агрегация, что способствует развитию тромбоза и нарушению гемодинамики. Кроме того, эритроциты могут усиливать воспалительное состояние посредством стимуляции провоспалительной активности моноцитов. Осложнения могут усугубляться везикуляцией эритроцитов с повышением уровня мембранных микрочастиц, которые способствуют развитию тромбоза при различных заболеваниях. Накопление мембранных частиц, свободного гемоглобина и биологически активных медиаторов в образцах эритроцитов при гипотермическом хранении и последующей трансфузии может стимулировать развитие воспаления и тромбоза. Противовоспалительное и антиагрегантное действие пентоксифиллина и дипиридамола усиливается посредством ингибирования захвата аденозина эритроцитами и повышения уровня данного противовоспалительного медиатора в крови. Терапевтическая эффективность аспирина может в значительной степени подавляться эритроцитарной ацетилгидролазой, вариация активности которой у различных пациентов может определять феномен резистентности к аспирину. Следовательно, эритроциты стимулируют развитие воспаления и тромбоза посредством взаимодействия с эндотелием и активации моноцитов. Однако при воздействии некоторых антитромботических средств (пентоксифиллина, дипиридамола) эритроциты опосредуют усиление их противовоспалительных и антикоагуляционных свойств, за исключением аспирина, эффективность которого может определяться влиянием нескольких факторов.

References

1. Foley J.H., Conway E.M. (2016). Cross talk pathways between coagulation and inflammation. *Circ. Res.* 118, 9: 1392–1408. DOI: b10.1161/CIRCRESAHA.116.306853.

2. Gonzalez-Reimers E., Quintero-Platt G., Martin-Gonzalez C., Perez-Hernandez O., Romero-Acevedo L., Santolaria-Fernandez F. et al. (2016). Thrombin activation and liver inflammation in advanced hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol*. 22, 18: 4427–4437. DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4427.

3. Grandl G., Wolfrum C. (2018). Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin. Immunopathol*. 40, 2: 215–224. DOI: 10.1007/s00281-017-0666-5.

4. Lang I.M., Dorfmuller P., Vonk Noordegraaf A. (2016). The pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann. Am. Thorac Soc.* 13, 3: S215–221. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201509-620AS.

5. Sparkenbaugh E., Pawlinski R. (2013). Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. *Br. J. Haematol.* 162, 1: 3–14. DOI: 10.1111/bjh.12336.

6. Weber S.M., Rikkers L.F. (2003). Splenic vein thrombosis and gastrointestinal bleeding in chronic pancreatitis. *World J. Surg.* 27, 11: 1271–1274.

7. Zacharowski K. (2007). New reflections on inflammation and coagulation. *Anaesthesist*. 56, 5: 482–484.

8. Zaldivia M.T.K., McFadyen J.D., Lim B., Wang X., Peter K. (2017). Platelet-derived microvesicles in cardiovascular diseases. *Front. Cardiovasc. Med.* 4: 74. DOI: 10.3389/fcvm.2017.00074. eCollection 2017.

9. Gando S. (2010). Microvascular thrombosis and multiple organ dysfunction syndrome. *Crit. Care Med.* 38, 2: S35–42. DOI:10.1097/CCM.0b013e.

10. Gyawali P., Richards R.S. (2015). Association of altered hemorheology with oxidative stress and inflammation in metabolic syndrome. *Redox Rep.* 20, 3: 139–144. DOI: 10.1179/1351000214Y.0000000120.

11. Pretorius E. (2013). The adaptability of red blood cells. *Cardiovasc. Diabetol*. 12, 1: 63. DOI: 10.1186/1475-2840-12-63.

12. Kuhn V., Diederich L., Keller T.C., Kramer C.M., Luckstadt W., Panknin C. et al. (2017). Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, anemia. *Antioxid Redox Signal.* 26, 13: 718–742. DOI: 10.1089/ars.2016.6954.

13. Bester J., Pretorius E. (2016). Effects of IL-1β, IL-6 and IL-8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci. Rep.* 26, 6: 32188. DOI: 10.1038/srep32188.

14. Bogner V., Keil L., Kanz K.G. Kirchhoff C., Leidel B.A., Mutschler W. et al. (2009). Very early posttraumatic serum alterations are significantly associated to initial massive RBC substitution, injury severity, multiple organ failure and adverse clinical outcome in multiple injured patients. *Eur. J. Med. Res*. 14, 7: 284–291.

15. Hod E.A., Zhang N., Sokol S.A., Wojczyk B.S., Francis R.O., Ansaldi D. et al. (2010). Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood.* 115, 21: 4284–4292. DOI: 10.1182/blood-2009-10-245001.

16. Liese A.M., Siddiqi M.Q., Siegel J.H., Denny T., Spolarics Z. et al. (2001). Augmented TNF-alpha and IL-10 production by primed human monocytes following interaction with oxidatively modified autologous erythrocytes. *J. Leukoc. Biol.* 70, 2: 289–296.

17. Osterud B., Unruh D., Olsen J.O. Kirchhofer D., Owens A.P. 3rd, Bogdanov V.Y. (2015). Procoagulant and proinflammatory effects of red blood cells on lipopolysaccharide-stimulated monocytes. *J. Thromb. Haemost*. 13, 9: 1676–1682. DOI: 10.1111/jth.13041.

18. Mittag D., Sran A., Chan K.S., Boland M.P., Bandala-Sanchez E., Huet O. et al. (2015). Stored red blood cell susceptibility to in vitro transfusion-associated stress conditions is higher after longer storage and increased by storage in saline-adenine-glucose-mannitol compared to AS-1. *Transfusion*. 55, 9: 2197–2206. DOI: 10.1111/trf.13138.

19. Grimshaw K., Sahler J., Spinelli S.L. Phipps R.P., Blumberg N. et al. (2011). New frontiers in transfusion biology: identification and significance of mediators of morbidity and mortality in stored red blood cells. *Transfusion.* 51, 4: 874–880. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2011.03095.x.

20. Setty B.N., Betal S.G. (2008). Microvascular endothelial cells express a phosphatidylserine receptor: a functionally active receptor for phosphatidylserine-positive erythrocytes. *Blood.* 111, 2: 905–914.

21. Anniss A.M., Sparrow R.L. (2006). Storage duration and white blood cell content of red blood cell products increases adhesion of stored RBCs to endothelium under flow conditions. *Transfusion*. 46, 9: 1561–1567.

22. Sparrow R.L., Sran A., Healey G., Veale M.F., Norris P.J. (2014). In vitro measures of membrane changes reveal differences between red blood cells stored in saline-adenine-glucose-mannitol and AS-1 additive solutions: a paired study. *Transfusion.* 54, 3: 560–568. DOI: 10.1111/trf.12344.

23. Anniss A.M., Sparrow R.L. (2007). Variable adhesion of different red blood cell products to activated vascular endothelium under flow conditions. *Am. J. Hematol.* 82, 6: 439–445.

24. Shiu Y.T., McIntire L.V. (2003). In vitro studies of erythrocyte-vascular endothelium interactions. *Ann. Biomed. Eng*. 31, 11: 1299–1313.

25. Garcia-Roa M., Del Carmen Vicente-Ayuso M., Bobes A.M., Pedraza A.C., Gonzalez-Fernandez A., Martin M.P. et al. (2017). Red blood cell storage time and transfusion: current practice, concerns and future perspectives. *Blood Transfus*. 15, 3: 222–231. DOI: 10.2450/2017.0345-16.

26. Remy K.E., Hall M.W., Cholette J., Juffermans N.P., Nicol K., Doctor A. et al. (2018). Mechanisms of red blood cell transfusion-related immunomodulation. *Transfusion.* 30, 1: 1–12. DOI: 10.1111/trf.14488.

27. Sparrow R.L. (2015). Red blood cell storage duration and trauma. *Transfus. Med. Rev.* 29, 2: 120–126. DOI: 10.1016/j.tmrv.2014.09.007.

28. Valeri C.R., Ragno G. (2010). A approach to prevent the severe adverse events associated with transfusion of FDA-approved blood products. *Transfus. Apher. Sci.* 42, 3: 223–233. DOI: 10.1016/j.transci.2009.08.001.

29. Wendelbo O., Hervig T., Haugen O., Seghatchian J., Reikvam H. (2017). Microcirculation and red cell transfusion in patients with sepsis. *Transfus. Apher. Sci.* 56, 6. 900–905. DOI: 10.1016 j.transci. 2017.11.020.

30. Antonelou M.H., Kriebardis A.G., Papassideri I.S. (2010). Aging and death signalling in mature red cells: from basic science to transfusion practice. *Blood Transfus*. 8, 3: 39–47. DOI: 10.2450/2010.007S.

31. Fischer D., Bussow J., Meybohm P., Weber C.F., Zacharowski K., Urbschat A. et al. (2017). Microparticles from stored red blood cells enhance procoagulant and proinflammatory activity. *Transfusion.* 57, 11: 2701–2711. DOI: 10.1111/trf.14268.

32. Gao C., Xie R., Yu C., Wang Q., Shi F., Yao C. et al. (2012). Procoagulant activity of erythrocytes and platelets through hosphatidylserine exposure and microparticles release in patients with nephrotic syndrome. *Thromb. Haemost.* 107, 4: 681–689. DOI: 10.1160/TH11-09-0673.

33. Balaji S.N., Trivedi V. (2012). Extracellular methemoglobin mediated early ROS spike triggers osmotic fragility and RBC destruction: an insight into the enhanced hemolysis during malaria. *Indian J. Clin. Biochem.* 27, 2: 178–185. DOI: 10.1007/s12291-011-0176-5.

34. Janz D.R., Ware L.B. (2015). The role of red blood cells and cell-free hemoglobin in the pathogenesis of ARDS. *J. Intensive Care.* 3: 20. DOI: 10.1186/s40560-015-0086-3. eCollection 2015.

35. Kato G.J., Steinberg M.H., Gladwin M.T. (2017). Intravascular hemolysis and the pathophysiology of sickle cell disease. *J. Clin. Invest.* 127, 3: 750–760. DOI: 10.1172/JCI89741.

36. Parker C.J. (2012). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Curr. Opin. Hematol*. 19, 3: 141–148. DOI: 10.1097/MOH.0b013e328351c348.

37. Rother R.P., Bell L., Hillmen P., Gladwin M.T. (2005). The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. *JAMA*. 293, 13: 1653–1662.

38. Vinchi F., Tolosano E. (2013). Therapeutic approaches to limit hemolysis-driven endothelial dysfunction: scavenging free heme to preserve vasculature homeostasis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013: 396527. DOI: 10.1155/2013/396527

39 Jacobi K.E., Wanke C., Jacobi A., Weisbach V., Hemmerling T.M. et al. (2000). Determination of eicosanoid and cytokine production in salvaged blood, stored red blood cell concentrates, and whole blood. *J. Clin. Anesth.* 12, 2: 94–99.

40. Bamias G., Cominelli F. (2016). Cytokines and intestinal inflammation. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 32, 6: 437–442.

41. Suryavanshi S.V., Kulkarni Y.A. (2017). NF-κβ: a potential target in the management of vascular complications of diabetes. *Front Pharmacol*. 8: 798. DOI: 10.3389/fphar.2017.00798. eCollection 2017.

42. Long K., Woodward J., Procter L., Ward M., Meier C. et al. (2014). In vitro transfusion of red blood cells results in decreased cytokine production by human T cells. *J. Trauma Acute Care Surg.* 77, 2: 198–201. DOI: 10.1097/TA.0000000000000330.

43. Muravyov A.V., Tikhomirova I.A., Maimistova A.A., Bulaeva S.V., Mikhailov P.V. et al. (2011). Red blood cell aggregation changes are depended on its initial value: Effect of long-term drug treatment and short-term cell incubation with drug. *Clin. Hemorheol. Microcirc*. 48, 4: 231–240. DOI: 10.3233/CH-2011-1415.

44. Sloczyńska K., Kózka M., Pękala E., Marchewka A., Marona H. et al. (2013). In vitro effect of pentoxifylline and lisofylline on deformability and aggregation of red blood cells from healthy subjects and patients with chronic venous disease. *Acta Biochim. Pol*. 60, 1: 129–135.

45. Cummings D.M., Ballas S.K., Ellison M.J. (1992). Lack of effect of pentoxifylline on red blood cell deformability. *J. Clin. Pharmacol.* 32, 11: 1050–1053.

46. De la Cruz J.P., Romero M.M., Sanchez P. (1993). Antiplatelet effect of pentoxifylline in human whole blood. *Gen. Pharmacol.* 24, 3: 605–609.

47. Fuentes E., Pereira J., Mezzano D., Alarcon M., Caballero J., Palomo I. et al. (2014). Inhibition of platelet activation and thrombus formation by adenosine and inosine: studies on their relative contribution and molecular modeling. *PLoS One.* 9, 11. e112741. DOI: 10.1371/journal.pone.0112741.

48. Wiernsperger N., Rapin J.R. (2012). Microvascular diseases: is a new era coming? *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 10, 2: 167–183.

49. Kim H.H., Liao J.K. (2008). Translational therapeutics of dipyridamole. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 28, 3: 39–42. DOI: 10.1161/ATVBAHA.107.160226.

50. McCarty M.F., O'Keefe J.H., DiNicolantonio J.J. (2016). Pentoxifylline for vascular health: a brief review of the literature. *Open Heart.* 3, 1: 1–5. DOI:10.1136/openhrt-2015-000365.

51. Du G., Lin Q., Wang J. (2016). A brief review on the mechanisms of aspirin resistance. *Int. J. Cardiol.* 220: 21–26. DOI: 0.1016/j.ijcard.2016.06.104.

52. Zhou G., Marathe G.K., Willard B., McIntyre T.M. (2011). Intracellular erythrocyte platelet-activating factor acetylhydrolase I inactivates aspirin in blood. *J. Biol Chem*. 286 (40): 34820–34829. DOI: 10.1074/jbc.M111.267161.

53. Bozzo J., Hernandez M.R., Del Giorgio A. (1996). Red blood cell aggregability is increased by aspirin and flow stress, whereas dipyridamole induces cell shape alterations: measurements by digital image analysis. *Eur. J. Clin. Invest.* 26, 9: 747–754.

54 Bozzo J., Hernandez M.R., Galan A.M., Heras M., Ordinas A., Escolar G. (1999). Impaired antiplatelet effects of aspirin associated with hypoxia and ATP release from erythrocytes. Studies in a system with flowing human blood. Eur. J. Clin. Invest. 29, 5: 438–444.

55. Bozzo J., Hernandez M.R., Ordinas A. (1996). Erythrocytes modulate the anti-aggregation effect of aspirin and dipyridamole. Study under static conditions and in a flow system. *Sangre (Barc)*. 41, 1: 13–18.

56. Bozzo J., Hernandez M.R., Alemany M., Rossel G., Bastida E., Escolar G. et al. (1993). Potentiation of the antiplatelet effect of dipyridamole and aspirin by erythrocytes. Study under flow conditions. *Sangre (Barc).* 38, 4: 273–277.

57. Durak I., Karaayvaz M., Cimen M.Y., Avci A., Cimen O.B., Buyukkocak S. et al. (2001). Aspirin impairs antioxidant system and causes peroxidation in human erythrocytes and guinea pig myocardial tissue. *Hum. Exp. Toxicol.* 20, 1: 34–37.

58. Ruggiero A.C., Nepomuceno M.F., Jacob R.F., Dorta D.J., Tabak M. et al. (2000). Antioxidant effect of dipyridamole (DIP) and its derivative RA 25 upon lipid peroxidation and hemolysis in red blood cells. *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR.* 32, 1: 35–48.

В.В. Рамазанов, Є.Л. Воловельська, О.Е. Ніпот, С.С. Єршов, Н.А. Єршова, С.В. Руденко, О.Ю. Семенченко, В.А. Бондаренко

РОЛЬ ЕРИТРОЦИТІВ У ФОРМУВАННІ ЗАПАЛЕННЯ ТА ТРОМБОЗУ І В ДІЇ АНТИТРОМБОТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Виявлення механізмів взаємодії систем запалення і коагуляції, а також ступеня їх участі у патогенезі різних захворювань є ключем для розробки ефективних терапевтичних протоколів. Останніми роками зросла кількість досліджень, що пов'язані із взаємодією еритроцитів з клітинами крові і судин в умовах, що моделюють запалення і тромбоз. Дослідження в даному напрямку дозволили розкрити деякі механізми клітинних взаємодій, які вказують на можливість ефективної терапевтичної корекції запальних і тромботичних розладів.

Ключові слова: *запалення, тромбоз, антитромботичні засоби, еритроцити.*

V.V. Ramazanov, E.L. Volovelskaya, E.E. Nipot, S.S. Ershov, N.A. Ershova, S.V. Rudenko, A.Yu. Semenchenko, V.A. Bondarenko

ROLE ERYTHROCYTES IN THE FORMATION OF INFLAMMATION AND THROMBOSIS AND IN INFLUENCE OF ANTITHROMBOTIC AGENTS

The identification of mechanisms interaction of inflammation and coagulation systems, as well as the extent to which they participate in the pathogenesis of various diseases, is the key to the development of effective therapeutic protocols. In recent years, the number of studies related to the interaction of erythrocytes with blood and vascular cells in conditions simulating inflammation and thrombosis has increased. This line of research has already revealed some mechanisms of cellular interactions, which indicate the possibility of an effective therapeutic correction of inflammatory and thrombotic disorders.

Keywords: *inflammation, thrombosis, antithrombotic agents, erythrocytes.*

Надійшла до редакції 14.03.18

Контактна інформація

Рамазанов Віктор Володимирович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Адреса: Україна, 61015, м. Харків, вул. Переяславська, 23.

Тел.: +380573734135; +380663668797.

E-mail: ramazanovviktor9891@gmail.com.

Ніпот Олена Євгенівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Єршов Сергій Сергійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Єршова Наталія Анатоліївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Руденко Сергій Віталійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Семенченко Олександр Юрійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Бондаренко Валерій Антонович – доктор біологічних наук, професор відділу кріофізіології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

УДК 616.37-056.25-092.9:57.088.6

В.А. Сиренко

Харьковский национальный медицинский университет

ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ ГОМЕОСТАЗ У ПОТОМСТВА КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ПИТАНИЕ С ИЗБЫТКОМ ПИЩЕВЫХ ИНГРЕДИЕНТОВ

Изучен окислительно-антиоксидантный гомеостаз у 70 крыс популяции WAG/G Sto на основании определения активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) (диеновых конъюгат и малонового диальдегида) и антиоксидантной системы (АОС) (супероксиддисмутазы и каталазы) в поджелудочной железе и сыворотке крови. У крыс-матерей, получавших гиперкалорийную диету во время беременности, установлена активация ПОЛ и снижение активности АОС (выраженный оксидативный стресс). У новорождённых и одномесячных крысят выявлена активация ПОЛ и АОС с признаками недостаточности физиологического резерва последней для приостановки процессов ПОЛ. У двухмесячных крысят существенных нарушений окислительно-антиоксидантного гомеостаза не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о значимости нарушений окислительно-антиоксидантного гомеостаза в патогенезе повреждения поджелудочной железы у крыс при несбалансированном гиперкалорийном питании.
Ключевые слова: *окислительно-антиоксидантный гомеостаз, гиперкалорийная диета, поджелудочная железа, потомство крыс.*

Введение

Патология поджелудочной железы является одним из наиболее сложных и наименее изученных разделов гастроэнтерологии [1, 2]. Нередко признаки поражения поджелудочной железы наблюдаются у детей раннего возраста [3–6]. Это свидетельствует о том, что истоки патологии поджелудочной железы могут быть в пренатальном периоде онтогенеза, а её причинами – вредные факторы внешней среды, негативно влияющие на систему мать–плод и вызывающие нарушение нормального формирования поджелудочной железы на различных этапах внутриутробного развития плода [7, 8].

Многочисленные исследования патологии поджелудочной железы преимущественно посвящены изучению различных аспектов проблем острого и хронического панкреатита, стеатоза, поражения поджелудочной железы при метаболическом синдроме и др. Однако недостаточно изучена роль пренатальных проблем в развитии поражения поджелудочной железы плода (в частности, несбалансированного питания матери) и патогенез функциональных расстройств и структурных нарушений поджелудочной железы в такой ситуации.

Известно, что одним из важных механизмов повреждения клеток при различной патологии, в том числе и заболеваниях поджелудочной железы, являются нарушения окислительно-антиоксидантного гомеостаза. Автором исследования [9] установлено, что хронический панкреатит алкогольной и билиарнозависимой этиологии сопровождается выраженной активацией процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне изменений активности ферментов антиоксидантной системы (АОС). Автор показала, что определение уровня диеновых конъюгат (ДК) и активности супероксиддисмутазы (СОД) в плазме крови является дополнительным критерием оценки степени тяжести заболевания и маркёром эффективности лечения хронического панкреатита. Аналогичные результаты относительно развития оксидативного стресса при остром и хроническом панкреатите различной этиологии получены в клинических и экспериментальных исследованиях и другими исследователями [10–12]. При этом значение наруше-

© *В.А. Сиренко, 2018*

ний окислительно-антиоксидантного гомеостаза в патогенезе повреждения поджелудочной железы у детей, матери которых подверглись влиянию негативных экзогенных факторов в течение беременности, изучено недостаточно. Это обусловливает актуальность исследований в данном направлении и необходимость экспериментальных исследований для получения данных о морфофункциональном состоянии поджелудочной железы и активности системы ПОЛ–АОС, которые невозможно получить при клинических исследованиях.

Цель данного исследования – изучение особенностей окислительно-антиоксидантного гомеостаза в поджелудочной железе и сыворотке крови крыс-матерей, получавших в течение беременности несбалансированное питание с избытком углеводов и жиров, и их новорождённого, одномесячного и двухмесячного потомства.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 70 рандомбредных крысах популяции WAG/G Sto. Изучено состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза в ткани поджелудочной железы у 63 крыс (6 крыс-матерей, 16 новорождённых, 15 одномесячных и 26 двухмесячных крысят) и в сыворотке крови у 45 крыс (6 крыс-матерей, 20 одномесячных и 19 двухмесячных крысят). Моделирование влияния алиментарного фактора на крыс осуществлялось с использованием экспериментальной модели, разработанной на кафедре патологической физиологии им. Д.Е. Альперна ХНМУ [13].

Активность ПОЛ оценивали на основании содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ (ДК и МДА), активность АОС – на основании активности СОД на биохимическом анализаторе Stat Fax 303 Plus и каталазы на спектрофотометре СФ-46 [14–16].

Содержание животных и эксперименты проводили с учётом положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утверждённых Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001). Животных выводили из эксперимента путём ингаляционного введения углекислого газа. Полученные данные статистически обработали с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение

Исследования состояния окислительно-антиоксидантного гомеостаза в ткани поджелудочной железы крыс-матерей показали активизацию ПОЛ. Об этом свидетельствует существенное накопление как первичных (ДК), так и вторичных (МДА) продуктов ПОЛ (табл. 1). При этом соотношение ДК/МДА уменьшено (на 13,37%, $p<0,01$), то есть у животных имеет место уже не ранняя стадия окисления, а высокая степень активности процессов ПОЛ, поскольку увеличение концентрации МДА является маркёром значительной степени эндогенной интоксикации [11]. Показатели активности АОС (СОД и каталаза) оказались значительно ниже таковых у крыс группы контроля (табл. 1), что отражает недо-

Таблица 1. Показатели активности ПОЛ и АОС (M±m) в ткани поджелудочной железы и сыворотке крови у крыс-матерей, получавших несбалансированное питание с избытком питательных веществ в течение беременности (в % от норматива)

Показатель	Крысы-матери	
	поджелудочная железа (n=6)	кровь (n=6)
ДК	164,15±1,16**	109,50±3,09* ($p_{пж}<0,01$)
$ДК_{пж/с}$	150,58±3,70**	
МДА	194,3±9,4**	129,68±6,24** ($p_{пж}<0,01$)
$МДА_{пж/с}$	151,8±12,4**	
ДК/МДА	86,63±4,28*	84,00±2,14**
СОД	72,43±0,60**	111,37±3,33* ($p_{пж}<0,01$)
$СОД_{пж/с}$	65,55±3,33**	
Каталаза	76,57±2,25**	123,58±3,27** ($p_{пж}<0,01$)
$Каталаза_{пж/с}$	63,67±2,93**	
СОД/каталаза	93,78±1,14**	90,65±3,81*

Примечание. * $p<0,05$; ** $p<0,01$ – сравнение с группой контроля; $p_{пж}$ – сравнение с показателями в поджелудочной железе.

статочность защитных механизмов, направленных на сохранение и поддержку гомеостаза в организме. Соотношение показателей активности СОД/каталаза снижено на 6,22% ($p<0,01$), а это значит, что активность каталазы достаточна для дезактивации того количества перекиси водорода (H_2O_2), которое образуется в результате каталитической активности СОД в реакции дисмутации супероксидных анионных радикалов (O_2^-).

Показатели ДК и МДА в сыворотке крови достоверно повышены, однако существенно меньше, чем в ткани поджелудочной железы (табл. 1). При этом соотношение ДК/МДА снижено (в крови, как и в поджелудочной железе, также преобладает накопление вторичных продуктов ПОЛ) и не отличается от такового в ткани поджелудочной железы. О более высокой степени активности процессов ПОЛ в ткани поджелудочной железы свидетельствует повышение более чем в 1,5 раза ($p<0,01$) соотношения уровней первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гомогенате поджелудочной железы и сыворотке крови.

Уровень показателей АОС в сыворотке крови у крыс-матерей, в отличие от таковых в ткани поджелудочной железы, не снижен, а достоверно повышен не только в сравнении с их значениями в сыворотке крови у крыс группы контроля, но и в сравнении с содержанием СОД и каталазы в ткани поджелудочной железы соответственно на 54,65 и 64,62% (табл. 1). О более высокой степени активности АОС крови свидетельствует снижение соотношения уровней СОД и каталазы в гомогенате поджелудочной железы и сыворотке крови ($СОД_{пж/с}$; $каталаза_{пж/с}$) соответственно на 34,45 и 36,33% ($p<0,01$).

Таким образом, установлено, что у крыс, которые в течение беременности получали несбалансированное питание с избытком углеводов и жиров, имеет место нарушение окислительно-антиоксидантного гомеостаза как в крови, так и в ткани поджелудочной железы. Причём, если в крови активация ПОЛ сопровождается повышением активности АОС, то в ткани поджелудочной железы активность АОС снижена. Такие изменения окислительно-антиоксидантного гомеостаза в ткани поджелудочной железы манифестируют наличие у обследованных животных выраженного оксидативного стресса, потенциально небезопасного для мембран и клеточных структур поджелудочной железы. Исходя из этого, можно заключить, что он является одним из патогенетических звеньев повреждения поджелудочной железы, которое в дальнейшем может привести к развитию хронического панкреатита и сахарного диабета.

У новорождённых крысят, так же как и у их матерей, в поджелудочной железе установлена активация ПОЛ, поскольку имеется достоверное повышение показателей ДК и МДА (табл. 2). По сравнению с показателями крыс-матерей уровень ДК у новорождённых меньше на 37,22% ($p<0,01$), а содержание МДА несколько больше (на 5,41%, $p>0,05$); соотношение ДК/МДА меньше нормативного значения на 37,16% ($p<0,01$), что свидетельствует о преимущественном накоплении вторичных продуктов ПОЛ, степень которого достоверно выше, чем у крыс-матерей (показатель ДК/МДА меньше на 23,79%). Но, в отличие от самок, у новорождённых крысят выявлено повышение активности АОС: активность СОД и каталазы достоверно превышала её уровень как у животных группы контроля, так и у крыс-матерей (табл. 1, 2). При этом соотношение показателей СОД/каталаза умеренно (но достоверно) увеличено, что дает основания для предположения относительно накопления H_2O_2 в ткани поджелудочной железы в результате относительной недостаточности активности каталазы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что оксидативный стресс в поджелудочной железе новорождённых крысят повлёк активацию АОС, которая является механизмом адаптации органа к неблагоприятным условиям пренатального развития в условиях чрезмерной углеводной и жировой нагрузки организма. Но, учитывая степень повышения показателей ПОЛ и АОС, можно отметить, что физиологический резерв АОС является недостаточным для приостановки процессов ПОЛ, запущенных в пренатальном периоде, а следовательно, и для предотвращения структурных изменений в панкреацитах.

У одномесячных крысят в ткани поджелудочной железы активность ПОЛ выражена значительно меньше, чем у крыс-матерей и новорождённых. Сравнение уровня показателей с контрольными значениями выявило незначительное повышение уровней ДК ($p<0,01$) и МДА ($p>0,05$), а также недостоверное снижение соотношения ДК/МДА. В сыворотке крови указанные показатели ПОЛ также были достоверно ниже, чем у крыс-матерей, но не отличались от таковых у животных группы контроля (табл. 2).

Таблица 2. Показатели активности ПОЛ и АОС (M±m) в ткани поджелудочной железы и сыворотке крови у потомства крыс-матерей, получавших несбалансированное питание с избытком питательных веществ в течение беременности (в % от норматива)

Показатель	Группы крысят				
	новорождённые	одномесячные		двухмесячные	
	ПЖ (n=16)	ПЖ (n=15)	Кровь (n=20)	ПЖ (n=26)	Кровь (n=19)
ДК	126,9±0,8** $p_м$<0,01	104,3±0,5** $p_{м,н}$<0,01	97,90±0,73 $p_м$<0,01 **$p_{пж}$<0,01**	95,6±0,4** $p_{м, н,1}$<0,01	95,4±0,4** $p_{м,1}$<0,01
$ДК_{пж/с}$		107,65±1,11 ($p_м$<0,01)		100,35±0,81 ($p_{м,1}$<0,01)	
МДА	199,7±5,7**	107,3±2,6 $p_{м,н}$<0,01	97,8±0,4 $p_м$<0,01 **$p_{пж}$<0,01**	105,7±0,8 $p_{м,н}$<0,01	101,7±1,7 $p_м$<0,01 p_1<0,05
$МДА_{пж/с}$		110,86±3,29* ($p_м$<0,01)		103,89±1,75 ($p_м$<0,01; p_1<0,05)	
ДК/МДА	62,84±1,80** $p_м$<0,01	97,82±2,4 $p_м$<0,05 $p_н$<0,01	97,3±1,5 $p_м$<0,01	93,8±0,7* $p_н$<0,01	94,9±1,8** $p_м$<0,01
СОД	115,0±0,6** $p_м$<0,01	131,1±1,0** $p_{м,н}$<0,01	104,5±0,6** **$p_{пж}$<0,01**	98,6±0,2** $p_{м, н, 1}$<0,01	97,3±0,4** $p_{м,1}$<0,01
$СОД_{пж/с}$		122,81±0,76** ($p_м$<0,01)		102,68±0,64** ($p_{м,1}$<0,01)	
Каталаза	112,6±0,7** $p_м$<0,01	106,6±0,9** $p_{м,н}$<0,01	99,36±0,68 $p_м$<0,01 **$p_{пж}$<0,01**	104,3±0,6** $p_{м, н}$<0,01 p_1<0,05	99,4±0,4 $p_{м,1}$<0,01 **$p_{пж}$<0,01**
$Каталаза_{пж/с}$		06,51±1,07** ($p_м$<0,01)		105,33±0,09** ($p_м$<0,01)	
СОД/каталаза	103,1±0,1** $p_м$<0,01	121,8±1,4** $p_{м,н}$<0,01	104,8±0,8** $p_м$<0,01 **$p_{пж}$<0,01**	95,6±0,7** $p_{м,н,1}$<0,01	98,3±0,4 $p_{м,1}$<0,01 **$p_{пж}$<0,01**

Примечание. * p<0,05 ; ** p<0,01 – сравнение с группой контроля; $p_м$ – сравнение с показателями у крыс-матерей; $p_н$ – сравнение с показателями у новорождённых крысят; p_1 – сравнение с показателями у одномесячных крысят; $p_{пж}$ – сравнение с показателями в поджелудочной железе.

Активность ферментов АОС у одномесячных крысят превышала значения контрольного уровня (СОД на 31,1%, p<0,01; каталаза на 6,6%, p<0,01) и уровень активности ферментов у крыс-матерей (СОД и каталазы на 58,67 и 30,03% (p<0,01) соответственно). В сравнении с новорождёнными крысятами также установлены достоверные отличия, однако они оказались разнонаправленными: уровень активности СОД повышен на 16,1% (p<0,01), а активности каталазы – снижен на 6,0% (p<0,01). В результате показатель соотношения СОД/каталаза существенно повышен по сравнению с таковым у животных группы контроля (на 21,8%; p<0,01), крыс-матерей и новорождённых крысят. Это свидетельствует об относительной недостаточности активности каталазы для предотвращения накопления токсичной H_2O_2 в ткани поджелудочной железы, что, как известно, чревато серьёзными нарушениями биомембран [17]. В сыворотке крови показатели активности АОС существенно ниже, чем в поджелудочной железе, а также у крыс-матерей (табл. 1, 2). В сравнении с группой контроля отмечено умеренное повышение активности СОД и показателя соотношения СОД/каталаза (соответственно на 4,5 и 4,8%, p<0,01). Таким образом, у одномесячных крысят, так же как и у крыс-матерей, степень выраженности нарушений окислительно-антиоксидантного гомеостаза в поджелудочной железе значительно выше, чем в крови, что свидетельствует об их значимости в патогенезе повреждения поджелудочной железы у потомства крыс при неблагоприятных условиях их пренатального развития.

У двухмесячного потомства в поджелудочной железе и сыворотке крови отклонения от нормативных значений практически всех показателей ПОЛ и АОС существенно меньше, чем у крысят остальных групп, хотя и остаются ещё статистически значимыми. Достоверных различий между состоянием ПОЛ в поджелудочной железе и сыворотке крови не установлено: как в поджелудочной железе, так и в сыворотке крови уровень ДК и показатель ДК/МДА снижены при нормальных значениях МДА, то есть имеет место некоторое преобладание уровня вторичных продук-

тов ПОЛ над уровнем первичных, однако в целом активность процессов ПОЛ находится в пределах нормы (табл. 2).

В отличие от крыс-матерей, новорождённых и одномесячных крысят у двухмесячных животных в поджелудочной железе наблюдается сочетание умеренного снижения уровня СОД с повышением уровня каталазы, что обусловливает снижение соотношения СОД/каталаза, степень которого, однако, достоверно меньше, чем в сравниваемых группах крыс (табл. 2). Это свидетельствует о достаточной активности каталазы для предотвращения накопления токсичной H_2O_2 в ткани поджелудочной железы. В сыворотке крови показатели АОС не достигают уровня нормативных значений, мало отличаясь от последних и от аналогичных показателей АОС в поджелудочной железе. В целом можно констатировать, что функция АОС не нарушена и соответствует активности процессов ПОЛ, а это значит, что существенных нарушений окислительно-антиоксидантного гомеостаза у двухмесячных крысят нет.

Выводы

1. Наиболее выраженные нарушения окислительно-антиоксидантного гомеостаза в ткани поджелудочной железы выявлены у крыс-матерей и заключаются в существенной активации ПОЛ при снижении активности АОС, что манифестирует наличие у животных выраженного оксидативного стресса, потенциально небезопасного для мембран и клеточных структур поджелудочной железы.

2. У новорождённых крысят в поджелудочной железе установлена активация ПОЛ (менее выраженная, чем у крыс-матерей) в сочетании с повышением активности АОС. Степень повышения показателей ПОЛ и АОС свидетельствует о недостаточности физиологического резерва АОС для приостановки процессов ПОЛ, запущенных в пренатальном периоде, а следовательно, и для предотвращения структурных изменений в панкреацитах.

3. У одномесячных крысят степень активации ПОЛ в поджелудочной железе существенно ниже, а активации АОС – выше, чем у крыс-матерей и новорождённых. При этом показатель СОД/каталаза свидетельствует об относительной недостаточности активности каталазы для предотвращения накопления токсичной H_2O_2 в ткани поджелудочной железы, что чревато серьёзными нарушениями биомембран.

4. У двухмесячных крысят уровень активности и соотношение показателей ПОЛ и АОС свидетельствуют об отсутствии существенных нарушений окислительно-антиоксидантного гомеостаза в ткани поджелудочной железы и сыворотке крови.

5. В сыворотке крови степень нарушения окислительно-антиоксидантного гомеостаза существенно ниже, чем в ткани поджелудочной железы во всех экспериментальных группах, поэтому по показателям ПОЛ–АОС в сыворотке крови нельзя судить о состоянии окислительно-антиоксидантного гомеостаза в ткани поджелудочной железы.

6. Гиперкалорийная диета беременных крыс с избытком углеводов и жиров негативно влияет на состояние окислительно-антиоксидантного гомеостаза в ткани поджелудочной железы и сыворотке крови крыс-матерей и их потомства, нарушения которого имеют важное значение в патогенезе повреждения поджелудочной железы, которое может в дальнейшем привести к развитию различной патологии поджелудочной железы, в том числе панкреатита и сахарного диабета.

Перспективы дальнейших исследований

Перспективность дальнейших научных разработок в данном направлении обусловлена недостаточной изученностью вопросов, касающихся патогенеза изменений поджелудочной железы у потомства крыс, получавших во время беременности гиперкалорийную диету, значимости этих изменений для реальной угрозы формирования хронических заболеваний поджелудочной железы животных в зрелом возрасте. Выяснение этих вопросов на уровне эксперимента имеет важное значение для углубления знаний относительно патогенеза повреждения поджелудочной железы при гиперкалорийной диете у взрослых людей и детей, а значит, и для совершенствования методов профилактики и лечения у них заболеваний поджелудочной железы.

Литература

1. *Степанов Ю.М.* Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология) / Ю.М. Степанов, Н.Г. Гравировская, И.Ю. Скирда // Гастроэнтерология. – 2014. – № 3. – С. 7–14.

2. *Bhutani M.S.* Pancreas and biliary tract diseases / M.S. Bhutani, P. Vilmann, A. Saftoiu. – Oxford (UK): Health Press, 2017. – 149 p.

3. *Белоусова О.Ю.* Заболевания поджелудочной железы у детей, сопровождающиеся развитием экзокринной недостаточности: тактика обследования и возможности коррекции / О.Ю. Белоусова // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 3 (77). – С. 51.

4. *Сорокман Т.В.* Особливості перебігу патології підшлункової залози в дітей / Т.В. Сорокман, О.М. Попелюк // Гастроентерологія. – 2016. – № 4 (62). – С. 43.

5. *Банадига Н.В.* Місце панкреатопатії у дітей на тлі хронічної патології органів травлення / Н.В. Банадига, О.М. Дутчак // Сучасні досягнення в гастроентерології. – К.: Прапор, 2013. – С. 30.

6. *Заичкина А.А.* Трудности диагностики хронического панкреатита у детей / А.А. Заичкина, Е.А. Корниенко // Рус. мед. журнал. – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 34.

7. *Тонкова-Ямпольская Р.В.* Состояние здоровья детей с учетом факторов анте- и постнатального риска / Р.В. Тонкова-Ямпольская // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 1. – С. 61–62.

8. Total parenteral nutrition attenuates cerulein-induced pancreatitis in rats / M.C. Koopmann, M.D. Baumler, C.J. Boehler et al. // Pancreas. – 2010. – Vol. 39, № 3. – P. 377–384.

9. *Веревкина Т.И.* Перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита и их коррекция при хроническом панкреатите : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.05 / Т.И. Веревкина. – Уфа, 2004. – 22 с.

10. *Радионов И.А.* Коррекция окислительного стресса липосомальной формой антиоксидантов и перфторана при экспериментальном хроническом панкреатите / И.А. Радионов, Р.А. Мухамадияров // Казанский медицинский журнал. – 2009. – № 1, т. 90. – С. 48.

11. *Меринова Н.И.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система в патогенезе хронического панкреатита / Н.И. Меринова, Н.М. Козлова, Л.С. Колесниченко // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 17–20.

12. *Мосоян С.С.* Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита при остром деструктивном панкреатите / С.С. Мосоян, А.И. Шугаев, Е.В. Чуянова // Вестник СПбГУ. Сер. 11. – 2013. – Вып. 2. – С. 36–38.

13. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – № 6 (12). – С. 13.

14. *Стомная Н.Д.* Методы определения некоторых продуктов перекисного окисления липидов в тканях животных / Н.Д. Стомная // Современные методы в биохимии / под ред. акад. В.Н. Ореховича. – Москва: Медицина, 1977. – С. 62–65.

15. *Костюк В.А.* Простой и чувствительный метод определения активности СОД, основанный на реакции окисления кверцитина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // Вопросы медицинской химии. – 1990. – № 2. – С. 88–91.

16. *Дубинина Е.Е.* Методы определения активности каталазы / Е.Е. Дубинина, Л.Ф. Ефимова, Л.Н. Сафронова // Лабораторное дело. – 1988. – № 8. – С. 16–19.

17. Пат. 80979 Україна, МПК G09B 23/28. Спосіб моделювання надмірної ваги / Ніколаєва О.В., Ковальцова М.В., Євтушенко Т.Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № и 2013 01221; заявл.01.02.13; опубл.10.06.13. Бюл. №11.

References

1. Stepanov Yu.M., Gravirovskaia N.G., Skirda I.Yu. (2014). Bolezni podzheludochnoi zhelezy kak odna iz vedushchikh problem hastroenterolohii i abdominalnoi khirurhii (sovremennaia epidemiolohiia) [Diseases of the pancreas as one of the leading problems of gastroenterology and abdominal surgery (modern epidemiology)]. *Gastroenterolohiia – Gastroenterology.* 3: 7–14. [in Russian].

2. Bhutani M. S., Vilmann P., Saftoiu A. (2017). Pancreas and biliary tract diseases. Oxford (UK): Health Press. 149 p.

3. Belousova O.Yu. (2014). Zabolevaniia podzheludochnoi zhelezy u detei, soprovozhdaiushchiesia razvitiem ehkzokrinnoi nedostatochnosti: taktika obsledovaniia i vozmozhnosti korrektsii [Diseases of the pancreas in children, accompanied by the development of exocrine insufficiency: the tactics of examination and the possibility of correction]. *Suchasna hastroenterolohiia – Modern gastroenterology.* 3 (77): 51. [in Russian].

4. Sorokman T.V., Popeliuk O.M. (2016) Osoblyvosti perebihu patolohii pidshlunkovoi zalozy v ditei [Peculiarities of the pathology of the pancreas in children]. *Hastroenterolohiia – Gastroenterology.* 4 (62): 43. [in Russian].

5. Banadyha N.V., Dutchak O.M. (2013). Mistse pankreatopatii u ditei na tli khronichnoi patolohii orhaniv travlennia [Place of pancreatopathy in children on the background of chronic pathology of the digestive system]. *Suchasni dosiahnennia v hastroenterolohii – Modern achievements in gastroenterology.* Kyiv: Prapor: 30. [in Ukrainian].

6. Zaichkina A.A., Kornienko E.A. (2015). Trudnosti diahnostiki khronicheskoho pankreatita u detei [Difficulties in diagnosing chronic pancreatitis in children]. *Rus. med. zhurnal. Rus. medical journal.* 10, 2: 34. [in Russian].

7. Tonkova-Yampolskaia R.V. (2002). Sostoianiie zdorovia detei s uchetom faktorov ante- i postnatalnoho riska [The state of children's health, taking into account the factors of ante- and postnatal risk]. *Ros. pediatricheskii zhurn. – Russian pediatric journal*. 1: 61–62. [in Russian].

8. Koopmann M.C., Baumler M.D., Boehler C.J., Chang F.L., Ney D.M., Groblewski G.E. (2010). Total parenteral nutrition attenuates cerulein-induced pancreatitis in rats. *Pancreas.* 39, 3: 377–384.

9. Verevkina T.I. (2005). Perekisnoie okisleniie lipidov, antioksidantnaia zashchita i ikh korrektsiia pri khronicheskom pankreatite [Peroxide oxidation of lipids, antioxidant protection and their correction in chronic pancreatitis]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Candidate's thesis. Ufa: 22 p. [in Russian].

10. Radionov I.A., Muhamadiyarov R.A. (2009). Korrektsiia okislitelnoho stressa liposomalnoi formoi antioksidantov i perftorana pri eksperimentalnom khronicheskom pankreatite [Correction of oxidative stress by the liposomal form of antioxidants and perfluorane in experimental chronic pancreatitis]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal – Kazan Medical Journal.* 1, 90: 48. [in Russian].

11. Merinova N.I., Kozlova N.M., Kolesnichenko L.S. (2012). Perekisnoie okisleniie lipidov i antioksidantnaia sistema v patoheneze khronicheskoho pankreatita [Peroxide oxidation of lipids and antioxidant system in the pathogenesis of chronic pancreatitis]. *Sibirskii medicinskii zhurnal – Siberian Medical Journal*. 3: 17–20. [in Russian].

12. Mosoian S.S., Shuhaev A.I., Chuianova E.V. (2013). Perekisnoie okisleniie lipidov i antioksidantnaia zashchita pri ostrom destruktivnom pankreatite [Peroxide oxidation of lipids and antioxidant protection in acute destructive pancreatitis]. *Vestnik SPbGU. Ser. 11 – Bulletin of St. Petersburg State University. Series 11*. 2: 36–38. [in Russian].

13. Vladimirov Yu.A. (2000). Svobodnyie radikaly v biolohicheskikh sistemakh [Free radicals in biological systems]. *Sorosovskii obrazovatelnyi zhurnal – Soros Educational Journal.* 6 (12): 13. [in Russian].

14. Stomnaia N.D. (1977). Metody opredeleniia nekotoryh produktov perekisnoho okisleniia lipidov v tkaniakh zhivotnyhh [Methods for the determination of certain products of lipid peroxidation in animal tissues]. V.N. Orekhovich (Eds.). *Sovremennyie metody v biokhimii – Modern methods in biochemistry*. Moscow: Meditsina: 62–65. [in Russian].

15. Kostiuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. (1990). Prostoi i chuvstvitelnyi metod opredeleniia aktivnosti SOD, osnovannyi na reaktsii okisleniia kvertsitina [A simple and sensitive method for determining the activity of SOD, based on the reaction of oxidation of quercetin]. *Voprosy meditsinskoi khimii – Questions of medical chemistry*. 2: 88–91. [in Russian].

16. Dubinina Ye.Ye., Yefimova L.F., Safronova L.N. (1988). Metody opredeleniia aktivnosti katalazy [Methods for determination of catalase activity]. *Lab. Delo – Laboratory work*. 8: 16–19. [in Russian].

17. Pat. 80979 Ukraina, MPK G09B 23/28. Sposib modeliuvannia nadmirnoi vahy [The method of overweight modeling]. Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H.; zaiavnyk ta patentovlasnyk Kharkivsk. natsionalnyi medychnyi universytet. № y 2013 01221; zaiavl.01.02.13; opubl.10.06.13. Biul. № 11. [in Ukrainian].

В.А. Сіренко

ОКИСЛЮВАЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ ГОМЕОСТАЗ У ПОТОМСТВА ЩУРІВ, ЩО ОТРИМУВАЛИ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ЖИВЛЕННЯ З НАДЛИШКОМ ХАРЧОВИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

Вивчено окислювально-антиоксидантний гомеостаз у 70 щурів популяції WAG/G Sto на підставі визначення активності пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) (дієнових кон'югат і малонового діальдегіду) і антиоксидантної системи (АОС) (супероксиддисмутази і каталази) в підшлунковій залозі й сироватці крові. У щурів-матерів, що отримували гіперкалорійну дієту під час вагітності, встановлено активацію ПОЛ і зниження активності АОС (виражений оксидативний стрес). У новонароджених і одномісячних щурят виявлено активацію ПОЛ і АОС з ознаками недостатності

фізіологічного резерву останньої для призупинення процесів ПОЛ. У двомісячних щурят істотних порушень окислювально-антиоксидантного гомеостазу не виявлено. Отримані дані свідчать про значущість порушень окислювально-антиоксидантного гомеостазу в патогенезі ушкодження підшлункової залози у щурів при незбалансованому гіперкалорійному харчуванні.

Ключові слова: *окислювально-антиоксидантний гомеостаз, гіперкалорійна дієта, підшлункова залоза, потомство щурів.*

V.A. Sirenko

AN OXIDATION AND ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS IN POSTERITY OF RATS WHO RECEIVED EXCESSIVE HIGH-CALORIC FEEDING DURING PREGNANCY

There was studied an oxidation and antioxidant homeostasis in 70 rats of WAG/G Sto population on the basis determination of activity peroxidation of lipids (POL) (diene conjugates and malonic dialdehyde) and antioxidant system (AOS) (superoxide dismutase and catalase) in pancreas and blood serum. In the rats-mothers, received a hyper high-calorie diet during pregnancy, an activation of POL and decrease of AOS activity (the expressed oxidative stress) were established. In newborn and 1-month-old infant rats an activation of POL and AOS with signs of insufficiency of a physiological reserve for suspension of POL processes was revealed. In 2-month-old infant rats essential abnormalities of oxidation and antioxidant homeostasis were not revealed. The obtained data confirm the importance of oxidation and antioxidant homeostasis disturbances in pathogenesis of pancreas damage in rats at an unbalanced hyper high-calorie feeding.

Keywords: *oxidation and antioxidant homeostasis, hyper high-calorie diet, pancreas, posterity of rats.*

Надійшла до редакції 09.03.18

Контактна інформація

Сіренко Віктор Анатолійович – аспірант кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +38(050)4036650.

E-mail: 934136@gmail.com.

МІКРОБІОЛОГІЯ

УДК 66.017:615.28:612.089.61-036.018

Г.Є. Христян[1], В.В. Казмірчук[1], В.Ю. Іваннік[1], І.П. Юдін[1, 2], О.В. Возний[3], А.Л. Мельник[3], Л.К. Сорокоумова[4]

[1]ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», м. Харків

[2]Харківський національний медичний університет

[3]Запорізький державний медичний університет

[4]Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

КОМПОЗИТНІ ПОКРИТТЯ ІЗ ПРОТИМІКРОБНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ ДЛЯ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ІМПЛАНТІВ

Вивчено протимікробні властивості нових композитних покриттів для стоматологічних імплантів. Методами дифузії в агар і послідовних розведень доведено їх високу антибактеріальну та протигрибкову активність і визначено мінімальну інгібуючу концентрацію та мінімальну бактерицидну концентрацію або мінімальну фунгіцидну концентрацію відносно референтних штамів мікроорганізмів і клінічних ізолятів збудників преімплантних захворювань. Експериментальні зразки № 11, 12 та 17 відібрано як найбільш перспективні для подальших досліджень і практичного впровадження.

Ключові слова: *композитні покриття, протимікробна активність, гідроксилапатити, стоматологічні імпланти.*

Вступ

Виникнення постімплантаційних ускладнень мікробного генезу залишається нагальною проблемою сучасної стоматології. Одним із пріоритетних напрямків запобігання виникненню таких ускладнень є розробка нових типів покриттів для імплантів, у складі яких містяться компоненти із вираженими протимікробними властивостями (антибіотики, антисептики, біоактивні пептиди тощо) [1–4].

На сьогоднішній день накопичена значна кількість наукових даних про те, що в етіопатогенезі періімплантних захворювань істотну роль відіграють як аеробні, так і анаеробні грамнегативні та грампозитивні мікроорганізми, у тому числі *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *S. mutans*, *E. coli*, *E. faecalis*, *Fusobacteria spp.*, *Spirochetes spp.*, *B. forsythus*, *C. perfringens*, *Acinetobacter spp.*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *T. denticola*, *Prevotella spp.*, *P. gingivalis*, гриби роду *Candida* та ін. [5–10]. У даній роботі було вивчено протимікробну активність 18 нових нанокомпозитних покриттів для стоматологічних імплантів, які різнилися за якісним і кількісним складом [11, 12].

Мета даного дослідження – вивчення протимікробної активності композитних покриттів для стоматологічних імплантів.

Матеріал і методи

В роботі використано штами мікроорганізмів лабораторії медичної мікробіології з музеєм мікроорганізмів і колекції лабораторії протимікробних засобів (КЛПЗ) ДУ «Інститут мікробіології та імунології НАМН України», а саме *S. aureus* АТСС 25923, *S. haemolyticus* АТСС 29970, *E. coli* АТСС 25922, *P. gingivalis* АТСС 33277, *C. albicans* АТСС 885-653, *S. aureus* КЛПЗ-1, *S. haemolyticus* № 16590, *E. coli* КЛПЗ-23, *Acinetobacter spp.* КЛПЗ-9, *S. mutans* КЛПЗ-7, E. faecalis КЛПЗ-12, *P. intermedia* КЛПЗ-16, *A. actinomycetemcomitans*

© Г.Є. Христян, В.В. Казмірчук, В.Ю. Іваннік та ін., 2018

КЛПЗ-15, *C. perfringens* КЛПЗ-18, *C. albicans* КЛПЗ-20. Експериментальні зразки покриттів (№ 1–18), крім гідроксилапатитної основи, містили такі компоненти: хітозан (у концентраціях від 0,025 до 0,100 г/л), іони срібла (у концентрації 0,100 г/л), декаметоксин (у концентраціях 0,025 і 1,000 г/л), колаген (у концентрації 0,300 г/л).

Дослідження протимікробної дії зразків нових покриттів проведено у два етапи згідно з загальноприйнятими методиками [13]. На першому етапі методом дифузії в агар (метод «колодязів») було визначено протимікробну активність усіх зразків щодо референтних тест-штамів і клінічних ізолятів мікроорганізмів-збудників періімплантних захворювань. На другому етапі для найбільш перспективних зразків нових покриттів (відібраних за результатами попередніх експериментів) визначено мінімальну інгібуючу концентрацію (МІК) методом серійних розведень у рідких поживних середовищах і мінімальну бактерицидну концентрацію (МБК) або мінімальну фунгіцидну концентрацію (МФК) шляхом дозованого висіву на певні тверді поживні середовища із серії суспензій без ознак видимого росту для контролю виживання мікроорганізмів. Для статистичної обробки результатів досліджень при порівнянні відмінностей дослідних зразків використовували дисперсійний аналіз. Розбіжності оцінювали як статистично значущі при $p<0,05$.

Результати

Вивчення протимікробної активності нових зразків композитних покриттів щодо еталонних тест-культур як грампозитивних, так і грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida*, що належать до групи клінічно значущих збудників періімплантних захворювань, показало її вищий рівень (за діаметром зон затримки росту зазначених мікроорганізмів від 23,0 до 28,0 мм) у зразків покриттів № 11 (хітозан 0,050 г/л, декаметоксин 0,025 г/л), № 12 (хітозан 0,100 г/л, декаметоксин 0,025 г/л) та № 17 (декаметоксин 0,025 г/л, колаген 0,300 г/л), до складу яких, крім гідроксил апатиту, входять у певній концентрації додаткові компоненти із протимікробними (хітозан і декаметоксин) та остеоінтегруючими (хітозан і колаген) властивостями. Тому ці зразки композитних покриттів були відібрані для проведення поглибленого дослідження протимікробної активності стосовно клінічних штамів збудників періімплантних захворювань.

Діаметри зон затримки росту становили для клінічних штамів *S. aureus* від 25,2 до 27,2 мм; *S. haemolyticus* від 25,8 до 28,1 мм; *S. mutans* від 26,2 до 28,1 мм; *Acinetobacter spp.* від 25,8 до 27,3 мм; *E. coli* від 24,1 до 27,2 мм; *E. faecalis* від 24,2 до 27,8 мм; *P. gingivalis* від 25,0 до 27,0 мм; *P. intermedia* від 23,5 до 26,0 мм; *A. actinomycetemcomitans* від 24,0 до 28,0 мм; *C. perfringens* від 24,2 до 27,3 мм, а для грибів *C. albicans* від 23,0 до 28,2 мм. Таким чином, нові зразки композитних покриттів № 11, 12 та 17 характеризуються широким спектром і достатньо високим рівнем протимікробної активності щодо різновидів грампозитивних і грамнегативних, аеробних і анаеробних бактерій, а також грибів роду *Candida.*

Згідно з рекомендаціями «Європейського комітету з тестування антимікробної чутливості» (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing-EUCAST) більш точно протимікробну активність необхідно визначати за показниками МІК і МБК [14]. Відповідно до зазначених рекомендацій було визначено МІК (табл. 1) та МБК/МФК (табл. 2) зразків покриттів № 11, 12 і 17.

Як свідчать дані табл. 1, серед групи досліджених покриттів зразок № 12 має відносно вищу ($p<0,05$) протимікробну активність за показниками МІК із нижньою межею (4,2± 0,2) мкг/мл для *P. gingivalis* ATCC 33277 і верхньою (25,0±0,0) мкг/мл для *C. albicans* ATCC 885-653. Значення МІК зразка № 11 були дещо вищими для всіх референтних тест-штамів мікроорганізмів, у тому числі для *P. gingivalis* ATCC 33277 і *C. albicans* ATCC 885-653 (6,3± 0,0) та (33,3 ± 0,3) мкг/мл відповідно. Зразок № 17 у порівнянні з зазначеними

Таблиця 1. МІК відібраних зразків покриттів щодо референтних тест-штамів мікроорганізмів, мкг/мл

Зразок №	*S. aureus* ATCC 25923	*S. haemolyticus* ATCC 29970	*E. coli* ATCC 25922	*P. gingivalis* ATCC 33277	*C. albicans* ATCC 885-653
11	16,7±0,3	8,3±0,3	25,0±0,0	6,3±0,0	33,3±0,3
12	12,5±0,0*	6,3±0,0*	16,7±0,1*	4,2±0,2	25,0±0,0*
17	33,3±0,1	11,1±0,2	41,7±0,1	12,5±0,0	66,7±0,1

Примітка. * $p<0,05$.

Таблиця 2. МБК і МФК відібраних зразків покриттів щодо референтних тест-штамів мікроорганізмів, мкг/мл

Зразок №	*S. aureus* АТСС 25923	*S. haemolyticus* АТСС 29970	*E. coli* АТСС 25922	*P. gingivalis* АТСС 33277	*C. albicans* АТСС 885-653
11	33,3±0,3	16,7±0,3	66,7±0,1	20,8±0,3	50,0±0,0
12	25,0±0,0*	12,5±0,0*	33,3±0,1*	16,7±0,2*	41,7±0,2*
17	50,0±0,0	20,8±0,2	66,7±0,1	41,7±0,1	83,3±0,1

Примітка. * $p<0,05$.

варіантами композитних покриттів характеризується істотно вищими ($p<0,05$) рівнями МІК для всіх взятих в експеримент тест-штамів мікроорганізмів від (11,1±0,2) мкг/мл для *S. haemolyticus* АТСС 29970 до (66,7±0,1) мкг/мл для *C. albicans* АТСС 885-653.

Показники МБК/МФК відібраних зразків покриттів для досліджених тест-штамів перевищували відповідні значення МІК від 1,2 раза у *C. albicans* АТСС 885-653 (зразок № 17) до 3,9 раза у P. *gingivalis* АТСС 33277 (зразок № 12). При цьому для всіх референтних тест-штамів мікроорганізмів рівень МБК/МФК зразка № 12 був достовірно нижчим у порівнянні зі зразками № 11 і 17 зі значенням нижньої межі (12,5±0,0) мкг/мл для *S. haemolyticus* АТСС 29970 та верхньої – (41,7± 0,2) мкг/мл МФК для *C. albicans* АТСС 885-653.

Обговорення результатів

Дослідники з Китаю [15] виявили, що композитне покриття із хітозаном і протимікробним лікарським засобом (лауриновою кислотою) не тільки пригнічує початковій ріст бактерій *in vitro*, а й забезпечує тривалу ефективну дію цього засобу проти *S. aureus* і *P. aeruginosa* більш як на 95 і 93% відповідно. Вони дійшли висновку, що кінетика вивільнення хітозаном протимікробного препарату створює необхідні умови для пролонгованої дії останнього. Такий самий висновок зробили й науковці США [16] на основі встановленого довгострокового захисного ефекту від інфекційних постімплантних ускладнень комбінації хітозану із антибіотиками (рифампіцин, даптоміцин) [15].

У поодиноких дослідженнях вітчизняних науковців було встановлено, що нанесення хітозану на поверхню катетерів інгібує утворення біоплівки культурами грибів *C. albicans* і *C. parapsilosis* [17]. Автори роботи [17] пов'язують цей ефект із здатністю катіонного хітозану руйнувати негативно заряджені мембрани клітин грибів після їх осадження на щільній поверхні. При цьому відбувається вихід білкових та інших внутрішньоклітинних молекул, що призводить до загибелі мікроорганізму.

У роботі зарубіжних науковців [18] густий (15 %) колагеновий гідрогель у поєднанні з протимікробним засобом (ванкоміцином) був використаний для створення штучної рогівиці. Він запобігає розвитку післяімплантаційних інфекційних ускладнень. При створенні імплантаційних композитних сіток для хірургічного лікування гриж колаген використовувався в якості їх полімерних компонентів, здатних утримувати інші додані антимікробні препарати. Автори дослідження [19] відмітили значне пригнічення бактеріального росту MRSA матеріалом таких композитних сіток. Пояснення встановленого ефекту полягає в тому, що колаген не тільки має виражений антиадгезивний бар'єр, а й утримує антибіотик протягом достатньо тривалого часу, запобігаючи розвитку бактеріальної колонізації.

Протимікробна активність антисептика декаметоксин детально вивчена в Україні. Так, за результатами досліджень, проведених методом двократних серійних розведень на клінічних штамах *S. aureus*, *E. coli* та *C. albicans*, виділених від хворих із запальними захворюваннями ротової порожнини, вінницькими вченими під керівництвом Г.К. Палія встановлено переваги протимікробної дії лікарської композиції із декаметоксином для місцевого лікування гінгівіту у порівнянні з хлоргексидином [20, 21]. При цьому МІК для *S. aureus* та *E. coli* була на рівні 0,55 та 2,32 мкг/мл відповідно, а для *C. albicans* – 7,41 мкг/мл. За даними авторів, МБК для *S. aureus* і *E. coli* була на рівні 1,09 та 4,49 мкг/мл відповідно, а МФК для *C. albicans* – 8,19 мкг/мл. В іншій роботі автори вивчили антимікробну активнсть декаметоксину щодо основних бактеріальних збудників інфекційних ускладнень бронхіальної астми й обґрунтували доцільність його клінічного застосування в комплексній терапії цих захворювань. Крім того, було встановлено [22, 23], що в порівнянні із фурациліном усі досліджені збудники до дека-

метоксину мали вищий рівень чутливості. Зокрема, у *S. aureus* і *S. epidermidis* виявляли вищий у 4–5 разів рівень чутливості, а у *S. pneumoniae* – у 43 рази з показниками МБК (1,56± 0,79) та (67,14±21,07) мкг/мл відповідно.

Висновки

Встановлено, що зразки нанокомпозитних покриттів № 11 (хітозан 0,050 г/л, декаметоксин 0,025 г/л), № 12 (хітозан 0,100 г/л, декаметоксин 0,025 г/л), № 17 (декаметоксин 0,025 г/л, колаген 0,300 г/л) за показником діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів на щільних поживних середовищах характеризуються найвищою антимікробною дією ($p<0,05$) як до референтних тест-штамів мікроорганізмів, так і до клінічних ізолятів збудників періімплантних захворювань, що належать до різних таксономічних груп грампозитивних і грамнегативних, аеробних і анаеробних бактерій, а також грибів роду *Candida.*

У серії дослідів, виконаних методом серійних розведень у рідких поживних середовищах та дозованого висіву на певні тверді поживні середовища із зразків суспензій без ознак видимого росту (контроль виживання мікроорганізмів), було доведено, що для тест-штамів мікроорганізмів *S. aureus* ATCC 25923, *S. haemolyticus* ATCC 29970, *E. coli* ATCC 25922, *P. gingivalis* ATCC 33277, *C. albicans* ATCC 885-653 значення МІК, МБК/МФК були відносно вищими ($p<0,05$) у зразків покриттів № 11 та 12. МІК цих покриттів для бактерій становив від (8,3±0,3) до (25,0±0,0) та від (4,2±0,2) до (16,7±0,1) мкг/мл, а для грибів (33,3±0,3) і (25,0±0,0) мкг/мл відповідно. МБК зазначених зразків покриттів визначено у межах від (16,7±0,3) до (66,7±0,1) та від (12,5±0,0) до (33,3±0,1) мкг/мл, а МФК (50,0± 0,0) і (41,7±0,2) мкг/мл відповідно.

Перспективність дослідження

Встановлена антибактеріальна та протигрибкова активність зразків нових композитних покриттів для стоматологічних імплантів № 11, 12 і 17 обумовлена комбінованим ефектом їх компонентів, що справляють безпосередню протимікробну дію (хітозан, декаметоксин) і пролонгуючий її ефект (хітозан і колаген), що також підтверджено результатами наукових праць як вітчизняних, так і зарубіжних фахівців. Крім того, значним фактором прояву протимікробної активності таких композитних покриттів є здатність депонувати і поступово вивільняти інші речовини з протимікробними властивостями, що важливо для процесу остеоінтеграції імплантів та успішності довгострокового клінічного результату. Отримані результати досліджень обґрунтовують перспективність їх подальшого впровадження у стоматологічну та інші галузі імплантології.

Література

1. *Gautier H.* Association of vancomycin and calcium phosphate by dynamic compaction: In vitro characterization and microbiological activity / H. Gautier, G. Daculsi, C. Merle // Biomaterials. – 2001. – № 22. – P. 2481–2487.

2. Antibacterial activation of hydroxyapatite (HA) with controlled porosity by different antibiotics / F. Chai, J.C. Hornez, N. Blanchemain et al. // Biomolecular engineering. – 2007. – № 24 (5). – P. 510–514.

3. Perspectives for the use of silver nanoparticles in dental practice replacement / R. Garcia-Contreras, L. Argueta-Figueroa, C. Mejia-Rubalcava et al. // International dental journal. – 2011. – № 61 (6). – P. 297–301.

4. Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review / S. Veerachamy, T. Yarlagadda, G. Manivasagam, P.K. Yarlagadda // Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine. – 2014. – № 228 (10). – P. 1083–1099.

5. *Furst M.M.* Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants / M.M. Furst, G.E. Salvi, N.P. Lang, G.R. Persson // Clin. Oral.; Implants. Res. – 2007. – № 18. – P. 501–508.

6. Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis / D.M. Daubert, B.F. Weinstein, S. Bordin et al. // Journal of periodontology. – 2015. – № 86 (3). – P. 337–347.

7. *Belibasakis G.N.* Microbiological and immunopathological aspects of peri-implant diseases analysis / G.N. Belibasakis // Archives of oral biology. – 2014. – № 59 (1). – P. 66–72.

8. Transmission of periodontopathic bacteria from natural teeth to implants / M. Aoki, K. Takanashi, T. Matsukubo et al. // Clinical implant dentistry and related research. – 2012. – № 14 (3). – P. 406–411.

9. *Mombelli A.* The characteristics of biofilms in peri-implant disease / A. Mombelli, F. Decaillet // J. Clin Periodontol. – 2011. – № 38 (11). – P. 203–213.

10. Інтегральна характеристика інфекційно-запальних захворювань порожнини рота / А.Л. Мельник, І.М. Довга, Г.Є. Христян та ін. // Клінічна та експериментальна патологія. – 2015. – Т. IV, № 1 (51). – С. 215–220.

11. *Христян Г.Є.* Нанокомпозитні покриття на основі гідроксилапатиту та хітозану для медичних імплантів / Г.Є. Христян // Експериментальна і клінічна медицина. – 2017. – № 3 (76). – С. 26–34.

12. Ультрамікроскопічне дослідження структури нанокомпозитних покриттів стоматологічних імплантів з протимікробними властивостями / І.І. Торяник, Г.Є. Христян, В.В. Казмирчук та ін. // Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці: актуальні проблеми та сучасні досягнення», м. Харків, 16 травня 2017 р. – Харків: ХНМУ, 2017. – С. 125–126.

13. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів: методичні рекомендації / Ю.Л. Волянський, І.С. Гриценко, В.П. Широкобоков та ін.; МОЗ України. – Київ: Державний Фармакологічний центр, 2004. – 38 с.

14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance // EUCAST, Basel, Switzerland. – 2013. – Електронний ресурс: http://www. eucast.org/clinical_breakpoints/.

15. Surface functionalization of titanium substrates with chitosan-lauric acid conjugate to enhance osteoblasts functions and inhibit bacteria adhesion / L. Zhao, Y. Hu, D. Xu, K. Cai // Colloids Surf. – 2014. – № 119. – P. 115.

16. *Hetrick E.M.* Reducing implant-related infections: active release strategies / E.M. Hetrick, M.H. Schoenfisch // Chem. Soc. Rev. – 2006. – № 35. – P. 780.

17. *Рущак О. В.* Основні методи боротьби з біоплівкою, яку утворює Candida albicans / О.В. Рущак // Фізико-математичні науки: Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасної науки» (24–25 жовтня 2014 року). – Київ, 2015. – С. 46–48.

18. Collagen-based artificial corneal scaffold with anti-infective capability for prevention of perioperative bacterial infections / A.K. Riau, D. Mondal, T.T. Aung et al. // ACS Biomaterials Science & Engineering. – 2015. – № 1 (12). – P. 1324–1334.

19. Does presoaking synthetic mesh in antibiotic solution reduce mesh infections? An experimental study. / E.E. Sadava, D.M. Krpata, Y. Gao et al. // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2012. – № 17 (3). – P. 562–568.

20. Synthesis of acyl thiourea derivatives of chitosan and their antimicrobial activities in vitro / Z.M. Zhong, R.G. Xing, S. Liu et al. // Carbohydrate Research. – 2008. – № 343. – P. 566–570.

21. *Береза Б.М.* Дослідження ефективності лікувальної композиції з декаметоксином для місцевого лікування гінгівіту / Б.М. Береза, О.А. Назарчук, Л.І. Чепель // Biomedical and biosocial anthropology. – 2014. – № 22. – С. 169–172.

22. *Wang X.H.* Preparation, characterization and antimicrobial activity of chitosan-Zn complex / X.H. Wang, Y.M. Du, H. Liu // Carbohydrate Polymers. – 2004. – № 56. – P. 21–26.

23. Антимікробна активність декаметоксину щодо бактеріальних збудників інфекційного загострення бронхіальної астми / С.І. Панчук, М.І. Гуменюк, В.П. Ковальчук // Медицина транспорту України. – 2014. – № 1. – С. 37–42.

References

1. Gautier H., Daculsi G., Merle C. (2001). Association of vancomycin and calcium phosphate by dynamic compaction: In vitro characterization and microbiological activity. *Biomaterials.* 22: 2481–2487.

2. Chai F., Hornez C., Blanchemain N., Neut C., Descamps M., Hildebrand H.F. (2007). Antibacterial activation of hydroxyapatite (HA) with controlled porosity by different antibiotics. *Biomolecular engineering*. 24 (5): 510–514.

3. Garcia-Contreras R., Argueta-Figueroa L., Mejia-Rubalcava C., Jimanez-Martinez R., Cuevas-Guajardo S., Sanchez-Reyna P.A. et al. (2011). Perspectives for the use of silver nanoparticles in dental practice replacement. *International dental journal.* 61 (6): 297–301.

4. Veerachamy S., Yarlagadda T., Manivasagam G., Yarlagadda P.K. (2014). Bacterial adherence and biofilm formation on medical implants: a review / S. Veerachamy. Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H. *Journal of Engineering in Medicine*. 228 (10): 1083–1099.

5. Furst M.M., Salvi G.E., Lang N.P., Persson G.R. (2007). Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin. Oral*.; *Implants. Res*. 18; 501–508.

6. Daubert D.M., Weinstein B.F., Bordin S., Leroux B.G., Flemming T.F. (2015). Prevalence and predictive factors for peri-implant disease and implant failure: a cross-sectional analysis. *Journal of periodontology.* 86 (3): 337–347.

7. Belibasakis G.N. (2014). Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases analysis. *Archives of oral biology*. 59 (1): 66–72.

8. Aoki M., Takanashi K., Matsukubo T., Yajima Y., Okuda K., Sato T. (2012). Transmission of periodontopathic bacteria from natural teeth to implants. *Clinical implant dentistry and related research.* 14 (3): 406–411.

9. Mombelli A., Decaillet F. (2011). The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J. Clin. Period ontol.* 38 (11): 203–213.

10. Melnyk A.L., Dovha I.M., Khrystian H.Ye., Radchenko O.O., Povolokina V.V., Kazmirchuk A.L. (2015). Intehralna kharakterystyka infektsiino-zapalnykh zakhvoriuvan porozhnyny rota [Integral characteristic of infectious-inflammatory diseases of the oral cavity]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia – Clinical and experimental pathology.* 1 (51): 215–220. [in Ukrainian].

11. Khrystian H.Ye. (2017). Nanokompozytni pokryttia na osnovi hidroksylapatytu ta khitozanu dlia medychnykh implantiv [Nanocomposite coatings based on hydroxylapatite and chitosan for medical implants]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna – Experimental and clinical medicine.* 3 (76): 26–34. [in Ukrainian].

12. Torianik I.I., Khrystian H.Ye., Kazmirchuk V.V., Sorokoumov V.P., Makarenko V.D., Yudin I.P. et al. (2017). Ultramikroskopichne doslidzhennia struktury nanokompozytnykh pokryttiv stomatolohichnykh implantiv z protymikrobnymy vlastyvostiamy [Ultramicroscopic study of the structure of nanocomposite coatings of dental implants with antimicrobial properties]. *Materialy IV Vseukrainskoi naukovoii konferentsii studentiv ta molodykh vchenykh z fiziolohii z mizhnarodnoiu uchastiu «Fiziolohiia – medytsyni, farmatsii ta pedahohitsi: aktualni problemy ta suchasni dosiahnennia» – Materials of the IV All-Ukrainian Scientific Conference of Students and Young Scientists in Physiology with International Participation «Physiology – Medicine, Pharmacy and Pedagogy: Actual Problems and Contemporary Achievements».* Kharkiv: KhNMU. 125–126. [in Ukrainian].

13. Volianskii Yu.L., Hrytsenko I.S., Shyrobokov V.P. et al. (2004). Vyvchennia spetsyfichnoi aktyvnosti protymikrobnykh likarskykh zasobiv: metodychni rekomendatsii [Study of specific activity of antimicrobial drugs: methodical recommendations]. MOZ Ukrainy. Kyiv: Derzhavnyi Farmakolohichnyi Tsentr. 38 p. [in Ukrainian].

14. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance (2013). EUCAST, Basel, Switzerland. Electronic resource: http://www. eucast.org/clinical_breakpoints.

15. Zhao L., Hu Y., Xu D., Cai K. (2014). Surface functionalization of titanium substrates with chitosan-lauric acid conjugate to enhance osteoblasts functions and inhibit bacteria adhesion. Colloids Surf. 119: 115.

16. Hetrick E.M., Schoenfisch M.H. (2006). Reducing implant-related infections: active release strategies. *Chem. Soc. Rev*. 35: 780.

17. Rushchak O.V. (2014). Osnovni metody borotby z bioplivkoiu, yaku utvoriuie Candida albicans [Basic methods of combating biofilm, which forms]. *Biolohichni nauky: Materialy mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Aktualni pytannia suchasnoi nauky» – Physics and mathematics. Materials of the international scientific-practical conference "Actual problems of modern science"* (October 24–25, 2014). Kyiv: 46–48. [in Ukrainian].

18. Riau A.K., Mondal D., Aung T.T., Murugan E., Chen L.Y., Lwin N.C. et al. (2015). Collagen-based artificial corneal scaffold with anti-infective capability for prevention of perioperative bacterial infections. ACS Biomaterials Science & Engineering. 1 (12): 1324–1334.

19. Sadava E.E., Krpata D.M., Gao Y., Novitsky Y.W., Rosen M.J. (2013). Does presoaking synthetic mesh in antibiotic solution reduce mesh infections? An experimental study. *Journal of Gastrointestinal Surgery.* 17 (3): 562–568.

20. Zhong Z.M., Xing R.G., Liu S., Wang L., Cai S., Li P. (2008). Synthesis of acyl thiourea derivatives of chitosan and their antimicrobial activities in vitro. *Carbohydrate Research*. 343: 566–570.

21. Bereza B.M., Nazarchuk O.A., Chepel L.I. (2014). Doslidzhennia efektyvnosti likuvalnoi kompozytsii z dekametoksynom dlia mistsevoho likuvannia hinhivitu [Study of the effectiveness of the treatment composition with decamethoxin for local treatment of gingivitis]. *Biomedical and biosocial anthropology*. 22: 169–172. [in Ukrainian].

22. Wang X.H., Du Y.M., Liu H. (2004). Preparation, characterization and antimicrobial activity of chitosan-Zn complex. *Carbohydrate Polymers*. 56: 21–26.

23. Panchuk S.I., Humeniuk M.I., Kovalchuk V.P. (2014). Antymikrobna aktyvnist dekametoksynu shchodo bakterialnykh zbudnykiv infektsiinoho zahostrennia bronkhialnoi astmy [Antimicrobial activity of decamethoxin in relation to bacterial pathogens of infectious exacerbation of bronchial asthma]. *Medytsyna transportu Ukrainy – Medicine of transport of Ukraine.* 1: 37–42. [in Ukrainian].

Г.Е. Христян, В.В. Казмирчук, В.Ю. Иванник, И.П. Юдин, А.В. Возный, А.Л. Мельник, Л.К. Сорокоумова

КОМПОЗИТНЫЕ ПОКРЫТИЯ С ПРОТИВОМИКРОБНЫМИ СВОЙСТВАМИ ДЛЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ИМПЛАНТОВ

Изучены противомикробные свойства новых композитных покрытий для стоматологических имплантатов. Методами диффузии в агар и последовательных разведений доказана их высокая антибактериальная и противогрибковая активность и определены минимальная ингибирующая концентрация и минимальная бактерицидная концентрация или минимальная фунгицидная концентрация относительно референтных штаммов микроорганизмов и клинических изолятов возбудителей периимплантных заболеваний. Экспериментальные образцы № 11, 12 и 17 отобраны как наиболее перспективные для дальнейших исследований и практического внедрения.

Ключевые слова: *композитные покрытия, противомикробная активность, гидроксилапатит, стоматологические импланты.*

G.Ye. Khristyan, V.V. Kazmirchuk, V.Yu. Ivannik, I.P. Yudin, O.V. Vozny, A.L. Melnik, L.K. Sorokoumova

COMPOSITE COATINGS WITH ANTIMICROBIAL PROPERTIES FOR DENTAL IMPLANTS

Antimicrobial properties of new composite coatings for dental implants have been studied. Methods of diffusion into agar and sequential dilutions proved their high antibacterial and antifungal activity and determined MIC and MBC/MFC relative to the reference strains of microorganisms and clinical isolates of causative agents of peri-implant diseases. Experimental samples № 11, 12 and 17 were selected as the most promising for further research and practical implementation.

Keywords: *composite coatings, antimicrobial activity, hydroxylapatite, dental implants.*

Надійшла до редакції 23.02.18

Контактна інформація

Христян Геннадій Євгенович – аспірант ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України».

Казмірчук Віктор Володимирович – кандидат медичних наук, завідувач лабораторії протимікрбних засобів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України».

Адреса: Україна, 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 14/16.

Тел.: +380963732991.

E-mail: aalab@ukr.net.

Іваннік Вікторія Юріївна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»

Юдін Ігор Петрович – кандидат медичних наук, Харківський національний медичний університет та ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України».

Возний Олександр Вікторович – доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри терапевтичної, ортопедичної та дитячої стоматології Запорізького державного медичного університету.

Мельник Анатолій Леонідович – кандидат медичних наук, Запорізький державний медичний університет.

Сорокоумова Людмила Костянтинівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

ТЕРАПІЯ

УДК 616.24-002-092.9

В.М. Погорєлов, Н.Д. Телегіна, В.В. Брек, Є.П. Маслова, Л.П. Балагова, А.О. Жерновенков, Ю.І. Касторнова

Харківський національний медичний університет

КОРЕКЦІЯ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ЕНДОВАСКУЛЯРНИХ І ІМУНОЛОГІЧНИХ ЗМІН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ОБСТРУКТИВНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

П’ятдесят сім хворих з ішемією міокарда на тлі хронічних обструктивних захворювань легень отримували загальну терапію, із них 28 хворих контрольної групи додатково отримували пентоксифілін, а 29 хворих основної групи – мельдоній + γ-бутиробетаїн дигідрат. Досліджували оксид азоту, цитокіни, ендотелін-1, тромбоцитарно-судинний гемостаз. Поліпшення клінічних проявів захворювання супроводжувалося зниженням рівня ендотеліну-1, інтерлейкіну-1β, фактора некрозу пухлини, агрегаційної здатності тромбоцитів та підвищенням рівня оксиду азоту. Лабораторно-клінічні позитивні зміни були практично ідентичними як в основній, так і в групі порівняння.

Ключові слова: *ішемія міокарда, пентоксифілін, мельдоній + γ-бутиробетаїн дигідрат.*

Вступ

Хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) призводять до імунних і судинних порушень, результатом чого є легенева гіпертензія, тоді як зміни стану імунологічної реактивності значною мірою визначають частоту загострення запалення в бронхах і легенях. Відомо, що ендотелію судин притаманні антитромбоцитарні, антикоагулянтні, протизапальні, антиоксидантні та інші властивості [1–3]. Але в умовах зниження кровообігу в судинах малого кола і серці виникають умови до зниження утворення необхідної кількості енергії, у результаті чого накопичується велика кількість недоокиснених жирних кислот, які руйнують мембрани клітинних структур. Зниження інтенсивності окиснення жирних кислот у хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ запускає анаеробний гліколіз, шлях утворення енергії [4–6]. Наш клінічний досвід засвідчує, що включення до терапії хворих на ХОЗЛ мельдонію, механізм дії якого в першу чергу полягає в енергозбереженні клітин, супроводжується підвищенням рівня оксиду азоту (NO), який виступав у ролі донатора ендогенного NO та підвищував рівень попередника карнітину-γ-бутиробетаїну [6, 7]. Але цей процес не дуже швидкий і в умовах гострого порушення кровообігу сповільнюється відповідь на його застосування. В останній час був створений комбінований лікарський засіб (мельдонію дигідрат + γ-бутиробетаїн дигідрат) цитопротектор – капікор®. Капікор впливає на індукцію біосинтезу NO, захищає клітини від токсичної дії вільних радикалів, які утворюються внаслідок загострення захворювання. Крім того, було доведено, що така комбінація потужно впливає на NO-залежні механізми регулювання судинного гомеостазу, що відкрило широкі можливості для його використання при коморбідній патології [8–10]. Таким чином, цей лікарський засіб в умовах зниження функції ендотелію судин підсилює синтез NO, гальмує запалення і, як наслідок, утворення токсичних вільних радикалів, забезпечує більш швидку судинну релаксацію та покращує реологічні власти-

© В.М. Погорєлов, Н.Д. Телегіна, В.В. Брек та ін., 2018

вості крові у хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ [4–7].

Мета дослідження – визначити вплив мельдонію дигідрату + γ-бутиробетаїну дигідрату на ішемію міокарда у хворих з ХОЗЛ.

Матеріал і методи

У Харківській клінічній лікарні на залізничному транспорті № 2 філії «Центру охорони здоров'я» ПАТ «Українська залізниця» в 2015–2017 рр. під спостереженням перебували 57 хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ. Середній вік хворих складав (67±8) років. Всі хворі одержували загальну терапію. Хворим 1-ї групи (28 осіб) додатково включали пентоксифілін 200 мг 3 рази на добу (група порівняння). Хворим 2-ї (основної) групи (29 осіб) додатково до цієї терапії включали капікор® по 2 капсули 2 рази на добу протягом двох тижнів. Обидві групи хворих ХОЗЛ були порівнянні за статтю, віком, клініко-функціональною формою захворювання.

Фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) оцінювали за допомогою ЕхоКГ, середній тиск у легеневій артерії (СТЛА) – за допомогою допплерЕхоКГ. Рівень ендотеліну-1 і цГМФ визначали імуноферментним методом, NO – модифікованим методом, запропонованим О.М. Ковальовою зі співавт. (2007). Рівень прозапального інтерлейкіну (ІЛ-1β) та протизапального ІЛ-4, фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) визначали імуноферментним методом. Досліджували агрегаційні властивості тромбоцитів, ступінь, час і швидкість агрегації. Оцінку вірогідності даних проводили за допомогою критерію Стьюдента, середні величини виражали у вигляді M±m. Статистично вірогідною вважалась різниця за величинами показника $p<0,05$.

Результати та їх обговорення

На тлі проведеної загальної терапії із включенням пентоксифіліну хворим 1-ї групи та мельдонію + γ-бутиробетаїну дигідрату хворим 2-ї групи поліпшився запальний стан, зменшилась інтенсивність, частота та тривалість болю в серці. Крім того, зменшилась задишка, слабкість, що супроводжувалось відновленням кривої ЕКГ до норми. Поряд з цим відмічалось збільшення порога перенесення фізичного навантаження без помітного для хворого приросту ЧСС. Ці клінічні і функціональні прояви супроводжувались змінами показників цГМФ, NO, ендотеліну-1 (рис. 1).

У хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ до лікування в сироватці крові було виявлено підвищений вміст ІЛ-1β, ФНП-α та зниження рівня ІЛ-4, тоді як після лікування, особливо у 2-й групі спостереження, мало місце вірогідне зниження вмісту ІЛ-1β і ФНП-α та підвищення – ІЛ-4. Це свідчить, що загальна терапія з пентоксифіліном і терапія з мельдонієм + γ-бутиробетаїном дигідратом позитивно впливають на біомаркери запалення у хворих з цією патологією (рис. 2).

Слід зазначити, що позитивна лабораторно-клінічна динаміка в обох групах спостереження супроводжувалась зниженням початково підвищеної функціональної активності тромбоцитів і поліпшенням кровообігу (рис. 3).

Позитивні лабораторні зміни показників переконливо свідчать, що вказані лікарські засоби позитивно впливають на функцію ендотелію судин, тобто викликають вазоре-

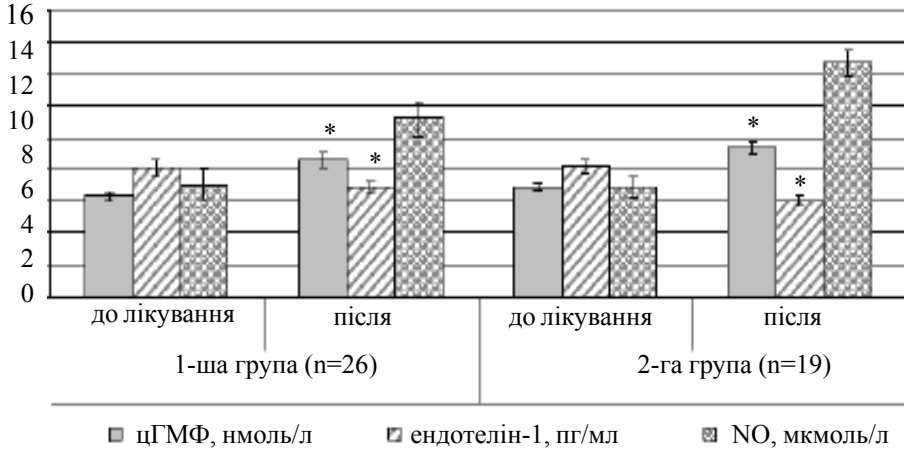


Рис. 1. Зміни показників цГМФ, ендотеліну-1 та NO в сироватці крові хворих на ХОЗЛ під впливом пентоксифіліну та мельдонію + γ-бутиробетаїну дигідрату.

* $p<0,05$ – відмінності достовірні в порівнянні з даними до лікування.

Тут і на рис. 2–3.

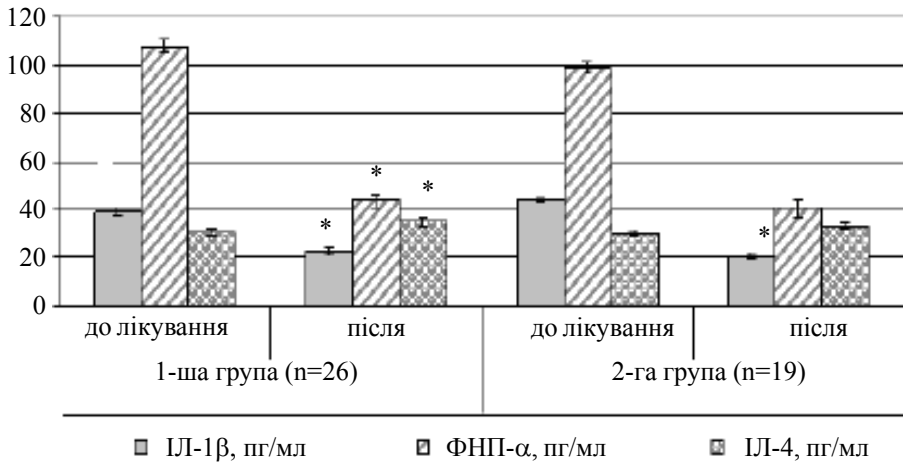


Рис. 2. Зміни показників ІЛ-1β, ФНП-α та ІЛ-4 в сироватці крові хворих на ХОЗЛ під впливом пентоксифіліну і мельдонію + γ-бутиробетаїну дигідрату

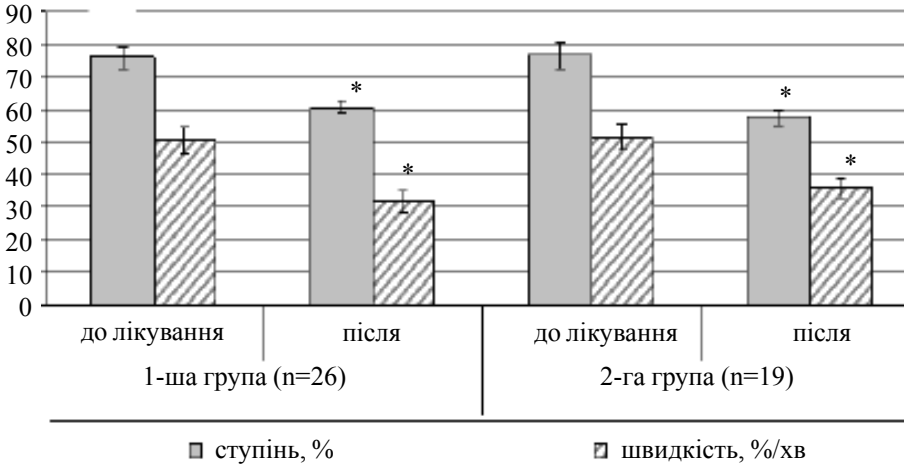


Рис. 3. Зміни показників АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ХОЗЛ під впливом пентоксифіліну і мельдонію + γ-бутиробетаїну дигідрату

лаксацію. Підтвердженням цього є зниження СТЛА і підвищення ФВ ЛШ у хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ.

Таким чином, приведені на рис. 1–3 цифрові дані свідчать на користь того, що загальна терапія з пентоксифіліном і мельдонієм + γ-бутиробетаїну дигідратом свої впливи реалізує через механізми судинної релаксації і протизапальної дії та підсилення дезагрегантної активності у хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ.

Висновки

1. Застосування пентоксифіліну і мельдонію + γ-бутиробетаїну дигідрату в терапії хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ супроводжувалося поліпшенням клінічних проявів цієї сполученої патології, що пов'язано з поліпшенням кровообігу в судинах і тканинах цих хворих.

2. Вказані зміни позитивно характеризують застосування пентоксифіліну і мельдонію + γ-бутиробетаїну дигідрату в терапії хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ як засіб корекції тромбоцитарно-судинного гемостазу.

Перспективність дослідження

Зазначені позитивні зміни функції ендотелію судин і цитокінів у 1-й і 2-й групах спостереження дають можливість розширити спектр та посилити терапевтичний ефект у хворих з ішемією міокарда на тлі ХОЗЛ. Подальші дослідження будуть ґрунтуватися на підборі оптимальних доз мельдонію + γ-бутиробетаїну дигідрату і пентоксифіліну та їхньої комбінації.

Література

1. *Bauer V.* Nitric oxide – the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions / V. Bauer, R. Sotnikova // Gen. Physiol. Biophys. – 2010. – № 29 (4). – P. 319–340.

2. *Билецкий С.В*. Эндотелиальная дисфункция и патология сердечно-сосудистой системы / С.В. Билецкий // Внутренняя медицина. – 2008. – № 2 (8). – С. 36–41.

3. *Ільницький Р.І.* Особливості імунологічної реактивності у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / Р.І. Ільницький // Український пульмонологічний журнал. – 2007. – № 2 (56). – С. 21–25.

4. *Калвиньш И.Я*. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения / И.Я. Калвиньш. – Рига, 2002. – 39 с.

5. *Латогуз И.К.* «Немая» ишемия миокарда у больных легочной гипертензией и ее терапия / И.К. Латогуз, В.Н. Погорелов // Вісник проблем біології і медицини. – 2002. – № 2. – С. 93–97.

6. Новые возможности антиишемической терапии и восстановления функции эндотелия: Материалы XVII Международной конференции «От патофизиологии к рациональной терапии в неврологии» (г. Трускавец, 5 апреля 2015 г.) / под ред. С.М. Кузнецовой. – Трускавец, 2015. – 37 с.

7. *Погорєлов В.М.* Енергетичний метаболізм ішемії міокарда хворих на хронічне легеневе серце та його корекція / В.М. Погорелов, Б.О. Шелест, О.В. Зайцева // Вісник наукових досліджень. – 2015. – № 2. – С. 23–26.

8. *Распутіна Л.В.* Коморбідність неспецифічних захворювань органів дихання та серцево-судинної системи в практиці лікаря / Л.В. Распутін // Український пульмонологічний журнал. – 2011. – № 4. – С. 25–27.

9. *Фещенко Ю.И.* Новая редакция руководства глобальной инициативы по хроническому обструктивному заболеванию легких [GOLD] / Ю.И. Фещенко // Здоров'я України. – 2012. – № 2 (18). – С. 10–11.

10. Mortality in CORD: vole of comorbidities / D.D. Sin, N.R. Anthonisen, I.B. Soriano, A.G. Agusti // Fur Respiv. J. – 2006. – № 28. – P. 1245–1257.

References

1. Bauer V., Sotnikova R. (2010) Nitric oxide – tne endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions. *Gen. Physiol. Biophys*. Dec.; 29 (4): 319–340. DOI: 10.4149/gpb_2010_04_31/.

2. Biletskiy S.V. (2008). Endotelialnaia disfunktsiia i patolohiia serdechno-sosudistoi sistemy [Endothelial dysfunction and pathology of the cardiovascular system]. *Vnutrennaya meditsina – Internal medicine*. 2 (8): 36–41. [in Russian].

3. Ilnytskyi R.I. (2007). Osoblyvosti imunolohichnoi reaktyvnosti u khvorykh na khronichne obstruktyvne zakhvoriuvannia lehen [Features of immunological reactivity in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi zhurnal – Ukrainian pulmonological journal.* 2 (56): 21–25. [in Ukrainian].

4. Kalvinsh I.Ya. (2002). Mildronat – mekhanism deistviia i perspektivy eho primeneniia [Mildronate – mechanisms of action and prospects of its use]. Riga, 39. [in Russian].

5. Latoguz I.K., Zhukov V.I., Pohorelov V.N., Brek V.V. (2003). «Nemaia» ishemiia miokarda u bolnykh lehochnoi hipertenziiei i ieie terapiia [«Mute» myocardial ischemia in patients with pulmonary hypertension and its therapy]. *Visn. probl. biolohii i medytsyny – Bulletin of Biology and Medicine.* 2: 93–97. [in Russian].

6. Kuznetsova S.M. (Eds.) (2015). Novyie vozmozhnosti antiishemicheskoi terapii i vosstanovleniia funktsii endoteliia [New opportunities for anti-ischemic therapy and recovery of endothelial function]: materialy XVII Mezhdunarodnoi konferentsii «Ot patofiziolohii k ratsionalnoi terapii v nevrolohii». aprel 5; Truskavets. Truskavets, 37. [in Russian].

7. Pohorelov V.M., Shelest B.O., Zaitseva O.V. (2015). Enerhetychnyi metabolism ishemii miokarda khvorykh na khronichne leheneve sertse ta ioho korektsiia [The energy metabolism of myocardial ischemia in patients with chronic pulmonary heart and its correction]. *Visnyk naukovykh doslidzhen – Bulletin of scientific research.* 2: 23–26. [in Ukrainian].

8. Rasputina L.V. (2011). Komorbidnist nespetsyfichnykh zakhvoriuvan orhaniv dyhannia ta sertsevo-sudynnoi systemy v praktytsi likaria [Comorbidity of nonspecific diseases of the respiratory and cardiovascular system in the practice of a doctor]. *Ukrayinskiy pulmonolohichnyi zhurnal – Ukrainian pulmonologist journal*. 4: 25–27. [in Ukrainian].

9. Feshchenko Yu.I. (2012). Novaia redaktsiia rukovodstva hlobalnoi initsiativy po khronicheskomu obstruktivnomu zabolevaniiu lehkikh [New edition of the leadership of the Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease]. *Zdorovia Ukrainy – Health of Ukraine.* 2 (18): 10–11. [in Russian]

10. Sin D.D., Anthonisen N.R., Soriano I.B., Agusti A.G. (2006). Mortality in CORD: vole of comorbidities. *Fur. Respiv. J.* 28: 1245–1257.

В.Н. Погорелов, Н.Д. Телегина, В.В. Брек, Е.П. Маслова, Л.П. Балагова, А.А. Жерновенков, Ю.И. Касторнова

КОРРЕКЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ОБСТРУКТИВНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Пятьдесят семь больных с ишемией миокарда на фоне хронических обструктивных заболеваний лёгких получали общую терапию, из которых 28 больных контрольной группы дополнительно получали пентоксифиллин, а 29 больных основной группы – мельдоний + γ-бутиробетаин дигидрат. Исследовали оксид азота, цитокины, эндотелин-1, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Улучшение клинических проявлений заболевания сопровождалось снижением уровня эндотелина-1, интерлейкина-1β, фактора некроза опухоли, агрегационной способности тромбоцитов и повышением уровня оксида азота. Лабораторно-клинические положительные изменения были практически идентичными как в основной, так и в группе сравнения.

Ключевые слова: *ишемия миокарда, пентоксифиллин, мельдоний + γ-бутиробетаин дигидрат.*

V.M. Pogorelov, N.D. Telegina, V.V. Brek, E.M. Maslova, L.P. Balagova, A.O. Zhernovenkov, Yu.I. Kastornova

CORRECTION BY MEDICINAL PRODUCTS OF ENDOVASCULAR AND IMMUNULOGICAL CHANGES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

57 patients with myocardial ischemia on the background of chronic obstructive pulmonary diseases received general therapy, of which 28 patients in the control group were additionally receiving pentoxifylline, while 29 patients in the main group received meldonium + γ-butirobetaine dihydrate. Nitric oxid, cytokines, endothelin-1, platelet-vascular hemostasis were studied. Improvement in clinical manifestations of the disease was accompanied by a decrease in the level of endothelin-1, interleukin-1β, tumor necrosis factor, platelet aggregation and increased nitric oxide levels. The laboratory-clinical positive changes were practically identical in both the basic and the comparison group.

Keywords: *myocardial ischemia, pentoxifylline, meldonium + γ-butyrobetaine dihydrate.*

Надійшла до редакції 20.02.18

Контактна інформація

Погорєлов Віктор Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380672847750.

E-mail: Shvets@hte.vl.net.ua.

Телегіна Ніна Дмитрівна – кандидат медичних наук, професор кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Брек Валерія Василівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Маслова Євгенія Павлівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Балагова Людмила Павлівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішніх та професійних хвороб Харківського національного медичного університету.

Жерновенков Андрій Олексійович – завідуючий ревматологічним відділенням Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1.

Касторнова Ю.І. – студентка V курсу медичного факультету Харківського національного медичного університету.

ФТИЗІАТРІЯ

УДК 616.24-002.5-008.887-078:577.124.088.6

О.М. Швець, О.С. Шевченко, О.А. Веретельник

Харківський національний медичний університет

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ХВОРИХ НА ЛЕГЕНЕВИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ АБО ВІДСУТНОСТІ БАКТЕРІОВИДІЛЕННЯ

Обстежено 83 хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів, які були розділені на дві групи. В 1-шу групу ввійшло 18 (21,9%) хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів без бактеріовиділення, у 2-гу – 65 (78,3 %) хворих з бактеріовиділенням. Вік хворих коливався від 19 до 66 років, переважали чоловіки. Виявлено, що в 1-й групі показники глюкози коливалися в межах 3,4–6,0 ммоль/л, середній показник – 4,6 ммоль/л, а у 2-й групі від 3,4 до 9,0 ммоль/л, середній показник – 5,6 ммоль/л. Підтверджено, що розходження в середніх значеннях рівня глюкози у хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів з бактеріовиділенням та без бактеріовиділення є статистично значущим при $p<0,05$ (отримане значення $p=0,026$). Отримані значення свідчать про вплив тяжкості туберкульозного процесу на глікемічний профіль, можливо, за рахунок інсулінорезистентності.

Ключові слова: *туберкульоз легенів, уперше діагностований туберкульоз, бактеріовиділення, глюкоза крові, глікемічний профіль.*

Вступ

Туберкульоз – особливо небезпечне інфекційне захворювання з переважно повітряно-краплинним шляхом передачі інфекції, залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі. Так, у 2015 р. було зареєстровано 10,4 млн випадків захворювання та 1,8 млн випадків смерті від туберкульозу [1].

Для забезпечення контролю над захворюваністю на туберкульоз важливо розуміти не тільки етіологію та шляхи передачі туберкульозної інфекції, а й фактори ризику цієї хвороби та проводити заходи щодо усунення їх негативного впливу на організм людини. Найвпливовішими факторами ризику, які послаблюють імунну систему організму та роблять людину вразливою до інфекційних хвороб, туберкульозу зокрема, є ВІЛ-інфекція/СНІД, цукровий діабет (ЦД), погане харчування, зловживання палінням та алкоголем [2–4].

Дотепер не визначений точний патофізіологічний механізм впливу ЦД на розвиток туберкульозу. Серед гіпотез такі: пошкодження клітинного імунітету, низький рівень гамма-інтерферону, дисфункція альвеолярних макрофагів, порушення живлення тканин унаслідок мікроангіопатії судин легенів [5]. Проте відомо, що ризик захворіти на туберкульоз серед осіб, які страждають на ЦД, у 2–3 рази вищий [6], а за даними інших авторів, навіть у 5–11 разів [7].

На думку вчених, не лише ЦД підвищує можливість захворіти на туберкульоз. Порушення вуглеводного обміну (прediабет) так само негативно впливає на патогенез захворювання [4]. У 2015 р. у світі нараховувалося 415 млн хворих на ЦД та близько 318 млн осіб мали порушення толерантності до глюкози. Захворюваність на ці неінфекційні хвороби неухильно зростає з кожним роком і, за прогнозами Міжнародної діабетичної федерації (IDF), очікується, що до 2040 р. ці цифри зростуть до 642 та 481 млн випадків відповідно [8].

© О.М. Швець, О.С. Шевченко, О.А. Веретельник, 2018

У свою чергу, туберкульозна інфекція також здатна спричинити порушення вуглеводного обміну, а саме підвищити глікемію натще або порушити толерантність до глюкози [9, 10].

Мета роботи – порівняти показники вуглеводного обміну у хворих на вперше діагностований туберкульоз (ВДТБ) легенів залежно від наявності чи відсутності бактеріовиділення.

Матеріал і методи

Обстежено 83 хворих, які з грудня 2012 по грудень 2013 р. та з листопаду 2016 по жовтень 2017 р. перебували на стаціонарному лікуванні в КЗОЗ «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1» м. Харкова. Критеріями відбору пацієнтів була постановка діагнозу ВДТБ легенів. У дослідженні не брали участь хворі на ко-інфекцію ТБ/ВІЛ-інфекція/СНІД, з коморбідною патологією ТБ/ЦД, вагітні жінки, діти та люди літнього віку.

Встановлення діагнозу проводилося відповідно до діючих наказів МОЗ України [11–14]. Додатково визначали рівень глюкози венозної крові натщесерце. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою ІМТ = маса (кг) / зріст ($м^2$).

У зв'язку з тим, що дані вибірки не підпорядковувалися закону нормального розподілення, що підтверджено коефіцієнтами асиметрії та ексцесу, а також критеріями Колмогорова–Смірнова та Шапіро–Уїлка, для аналізу розходження середніх показників у двох незалежних вибірках застосовували критерій Манна–Уїтні.

Результати та їх обговорення

В залежності від наявності або відсутності бактеріовиділення під час госпіталізації, що було підтверджено результатами 2-кратного бактеріоскопічного, молекулярно-генетичного (GeneXpert MTB/Rif) та культурального досліджень на рідких (BACTEC) та щільних (Левенштейна–Йєнсена) середовищах, хворі були розподілені на дві групи: до 1-ї групи ввійшло 18 (21,9 %) хворих на ВДТБ легенів без бактеріовиділення, до 2-ї – 65 (78,3%) хворих з бактеріовиділенням. За віком і статтю хворі обох груп були порівнянні. Вік коливався від 19 до 66 років, переважали чоловіки – 56 (86,2%), жінок було 14 (77,8%).

У 17 (94%) хворих 1-ї групи загальний стан під час госпіталізації був розцінений як задовільний. Найчастіше хворі цієї групи скаржилися на зниження працездатності – 5 (27,8%) осіб, загальну слабкість, швидку втомлюваність та вологий або сухий кашель – 4 (22%) особи, у 3 (17%) реєструвалася субфебрильна температура тіла. Клінічний перебіг захворювання був тяжчим у хворих 2-ї групи внаслідок вираженого інтоксикаційного синдрому. Так, 30 (46%) хворих були госпіталізовані у середньотяжкому та 5 (8%) у тяжкому стані, про що свідчить наявність таких скарг: виражена загальна слабкість – 17 (26,2%) осіб, різке зниження працездатності – 19 (29,2%), субфебрилітет – 16 (24,6%), лихоманка – 3 (4,6%), рясне потовиділення – 9 (13,8%), вологий – 18 (27,7%) або сухий – 10 (15,4%) кашель, зниження маси тіла та відчуття нестачі повітря – по 9 (13,8%), біль у грудній клітці – 2 (3,1%), табл. 1.

У 100 % хворих 1-ї групи встановлено діагноз інфільтративний туберкульоз. Патологічні зміни локалізувалися в межах частки однієї легені: верхня частка правої легені – 7 (38,8%), верхня частка лівої легені – 3 (16,7%), або патологічний процес охоплював одночасно верхні частки обох легень – 5 (27,8%) випадків (табл. 2). У переважної більшості хворих 2-ї

Таблиця 1. Скарги під час госпіталізації, абс. ч. (%)

Скарги	1-ша група (МБТ–)	2-га група (МБТ+)
Виражена загальна слабкість	4 (22,2)	17 (26,2)
Швидка втомлюваність	4 (22,2)	14 (21,2)
Зниження працездатності	5 (27,8)	19 (29,2)
Зниження апетиту	2 (11,1)	2 (3,1)
Субфебрильна температура тіла	3 (16,7)	16 (24,6)
Лихоманка	0	3 (4,6)
Підвищене потовиділення	2 (11,1)	9 (13,8)
Вологий кашель	4 (22,2)	18 (27,7)
Сухий кашель	2 (11,1)	10 (15,4)
Біль у грудній клітці	2 (11,1)	2 (3,1)
Зниження маси тіла	0	9 (13,8)
Відчуття нестачі повітря в спокої	0	7 (10,8)

Таблиця 2. Локалізація патологічного процесу в легенях хворих, абс. ч. (%)

Локалізація процесу в легенях	1-ша група (МБТ–)	2-га група (МБТ+)
Верхня частка правої легені	7 (38,9)	10 (15,4)
Середня частка правої легені	1 (5,6)	1 (1,5)
Верхня частка лівої легені	3 (16,7)	9 (13,8)
Нижня частка лівої легені	1 (5,6)	0
Легені	1 (5,6)	25 (38,5)
Верхні частки легень	5 (27,8)	20 (30,8)

групи специфічний процес у легенях також мав інфільтративний характер – 64 (98%) особи і лише в 1 випадку (2%) встановлений діагноз дисемінованого туберкульозу. Проте у хворих цієї групи частіше реєструвалися ураження обох легень одночасно – 25 (38,5%), або тільки верхніх часток легень – 20 (30,8%), туберкульоз верхньої частки правої легені виявлений у 11 (17%) хворих, ліва частка була враженою у 9 (13,8%) хворих.

Аналізуючи показники індексу маси тіла, встановили, що у переважної частки хворих обох груп маса тіла була в межах норми: 1-ша група – 12 (66,6%), 2-га – 45 (69,2%), проте у 2-й групі у 5 осіб (7,7%) був виявлений виражений дефіцит маси тіла (табл. 3).

Таблиця 3. Розподіл хворих за індексом маси тіла

ІМТ, кг/м^2	1-ша група (МБТ–)	2-га група (МБТ+)
<16,0	0	5 (7,7)
16,0–18,49	3 (16,6)	8 (12,3)
18,5–24,9	12 (66,6)	45 (69,2)
>25	7 (10,8)	7 (10,8)

Порівнюючи показники глюкози крові, виявили, що в 1-й групі вони коливалися в межах 3,4–6,0 ммоль/л, середній показник – 4,6 ммоль/л, а в 2-й групі – від 3,4 до 9,0 ммоль/л, середній показник – 5,6 ммоль/л. Підтверджено, що розходження в середніх значеннях рівня глюкози у хворих на вперше діагностований туберкульоз легенів з бактеріовиділенням і без бактеріовиділення є статистично значущим при $p<0,05$ (отримане значення $p=0,026$), рис. 1.

Графічний аналіз з використанням діаграм розмаху (рис. 2) вказує на наявність відмінностей рівнів глюкози у хворих, які були госпіталізовані у тяжкому стані. Для них були характерні більш високі показники глюкози крові натще (5,0–9,0 ммоль/л) в порівнянні з такими у хворих, які були госпіталізовані в задовільному або середньотяжкому стані.

Таким чином, для хворих з бактеріовиділенням, порівняно з хворими без бактеріовиділення, був характерний більш тяжкий пере-

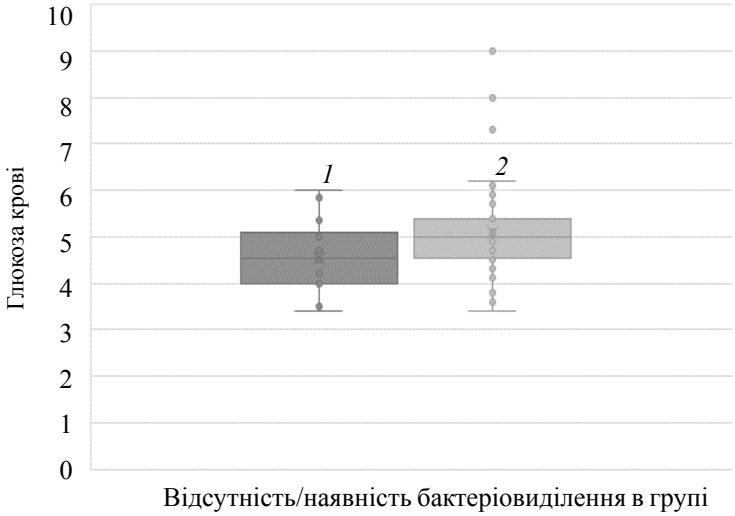


Рис. 1. Розбіжність показників глюкози крові в залежності від відсутності (*1*) або наявності (*2*) бактеріовиділення

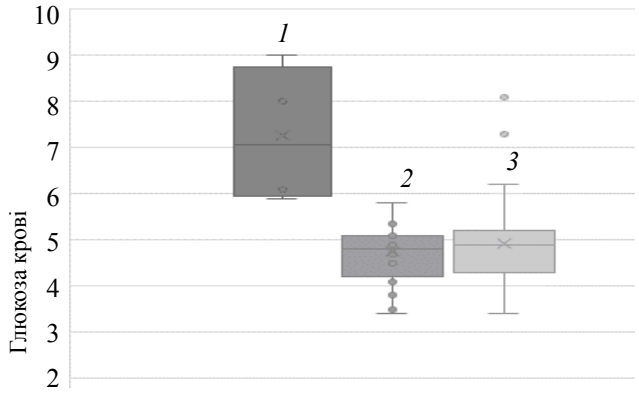


Рис. 2. Порівняння показників глюкози в залежності від тяжкості загального стану під час госпіталізації: *1* – госпіталізація в край тяжкому стані; *2* – в стані середньої тяжкості; *3* – задовільний стан госпіталізації

біг захворювання, обумовлений наявністю скарг з боку органів дихання, та загальними проявами інтоксикаційного синдрому, обширним ураженням легеневої тканини переважно обох легень, зниженням ІМТ та підвищеними показниками рівня глюкози крові натщесерце. Отримані значення свідчать про вплив тяжкості туберкульозного процесу на глікемічний профіль, можливо, за рахунок інсулінорезистентності. Тому вивчення маркерів інсулінорезистентності заплановано як наступний етап роботи.

Література

1. World Health Organization. Global tuberculosis report, 2016. WHO/HTM/TB/2016.13 Geneva, Switzerland: WHO, 2016.

2. Patterns of HIV, TB, and non-communicable disease multi-morbidity in peri-urban South Africa – a cross sectional stud / T. Oni, E. Youngblood, A. Boulle et al. // NS BMC Infect. Dis. – 2015. – № 15. – P. 20. pmid:25595711.

3. Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis / K. Slama, C.Y. Chiang, D.A. Enarson et al. // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2007. – № 11. – P. 1049–1061. pmid:17945060.

4. Coincident pre-diabetes is associated with dysregulated cytokine responses in pulmonary / Nathella Pavan Kumar, Vaithilingam V. Banurekha, Dina Nair et al. // PLoS One. – 2014. – Vol. 9 (11). – e112108.

5. Consultation meeting on tuberculosis and diabetes mellitus: meeting summary and recommendations / S.E. Ottmani, M.B. Murray, C.Y. Jeon et al. // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2010. – Dec.; Vol. 14 (12). – P. 1513–1517. [PubMed].

6. *Kapur A.* The double burden of diabetes and tuberculosis-public health implications / A. Kapur, A.D. Harries // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2013. – № 101. – P. 10–19.

7. *Каминская Г.О.* Патофизиологические предпосылки неблагоприятного влияния сахарного диабета на течение туберкулеза легких / Г.О. Каминская, Р.Ю. Абдуллаев // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – № 3. – С. 5–10.

8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. – 7th ed. – Brussels, Belgium: IDF, 2017. – http: //www.diabetesatlas.org/ Accessed May 2017.

9. Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus / L. Li, Y. Lin, F. Mi et al. // Trop. Med. Int. Health. – 2012. – № 17. – P. 1294–1301.

10. Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues / A.D. Harries, A.M.V. Kumar, S. Satyanarayana et al. // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. – 2015. – № 19. – P. 879–886. – DOI:10.5588/ijtld.15.0069.

11. Наказ МОЗ України від 09.06.06 № 384 «Про затвердження Протоколу надання медичної допомоги хворим на туберкульоз».

12. Наказ МОЗ України від 09.06.06 № 385 «Про затвердження Інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз».

13. Наказ МОЗ України від 22.10.08 № 600 «Про затвердження стандарту надання медичної допомоги хворим на хіміорезистентний туберкульоз».

14. Наказ МОЗ України від 04.09.14 № 620 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі».

References

1. World Health Organization. Global tuberculosis report (2016). WHO/HTM/TB/2016.13 Geneva, Switzerland: WHO.

2. Oni T., Youngblood E., Boulle A., McGrath N., Wilkinson R.J., Levitt N.S. (2015). Patterns of HIV, TB, and non-communicable disease multi-morbidity in peri-urban South Africa – a cross sectional study. *BMC Infect. Dis.* 15: 20. pmid:25595711.

3. Slama K., Chiang C.Y., Enarson D.A., Hassmiller K., Fanning A., Gupta P. et al. (2007). Tobacco and tuberculosis: a qualitative systematic review and meta-analysis. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis*. 11: 1049–1061. pid:17945060.

4. Nathella Pavan Kumar, Vaithilingam V. Banurekha, Dina Nair, Rathinam Sridhar, Hardy Kornfeld, Thomas B. Nutman, Subash Babu (2014). Coincident pre-diabetes is associated with dysregulated cytokine responses in pulmonary. *PLoS One.* 9 (11). e112108.

5. Ottmani S.E., Murray M.B., Jeon C.Y., Baker M.A., Kapur A., Lönnroth K., Harries A.D. (2010). Consultation meeting on tuberculosis and diabetes mellitus: meeting summary and recommendations. Int. *J. Tuberc. Lung. Dis*. Dec; 14 (12): 1513–1517. [PubMed].

6. Kapur A., Harries A.D. (2013). The double burden of diabetes and tuberculosis-public health implications. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 101: 10–19.

7. Kaminskaia G.O., Abdullaiev R.Y. (2014). Pathophysiolohicheskie predposylki neblahopriiatnoho vliianiia sakharnoho diabeta na techeniie tuberkulioza lehkikh [Pathophysiological prerequisites for the adverse effect of diabetes on pulmonary tuberculosis]. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 3: 5–11. [in Russian].

8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. (7th ed.). Brussels, Belgium: IDF, 2017. http://www.diabetesatlas.org/ Accessed May 2017.

9. Li L., Lin Y., Mi F. et al. (2012). Screening of patients with tuberculosis for diabetes mellitus. *Trop. Med. Int. Health.* 17: 1294–1301.

10. Harries A.D., Kumar A.M.V., Satyanarayana S. et al. (2015). Diabetes mellitus and tuberculosis: programmatic management issues. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.* 19: 879–886. DOI:10.5588/ijtld.15.0069.

11. Nakaz MOZ Ukrainy № 384 vid 09.06.06 «Pro zatverdzhennia Protokolu nadannia medychnoi dopomohy khvorym na tuberkuloz» [The order of the Ministry of Health of Ukraine № 384 dated 09.06.06 «About solidification of the standard of medicinal care we apply for chemoradestination tuberculosis»]. [in Ukrainian].

12. Nakaz MOZ Ukrainy № 385 vid 09.06.06 «Pro zatverdzhennia Instruktsii shchodo nadannia dopomohy khvorym na tuberkuloz» [The order of the Ministry of Health of Ukraine № 385 dated 09.06.06 «About the solidification of the organization, we add to the tuberculosis»]. [in Ukrainian].

13. Nakaz MOZ Ukrainy № 600 vid 22.10.08 «Pro zatverdzhennia standartu nadannia medychnoi dopomohy khvorym na khimiorezystentnyi tuberkuloz» [The order of the Ministry of Health of Ukraine № 600 dated 22.10.08 «About solidification of the standard of medicinal care we apply to chemorreistant tuberculosis»]. [in Ukrainian].

14. Nakaz MOZ Ukrainy № 620 vid 04.09.2014 ««Pro zatverdzhennia ta vprovadzhennia medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsii medychnoi dopomohy pry tuberkulozi» [The order of the Ministry of Health of Ukraine No. 620 dated 04.09.14 «About solidification in the field of medical and technological documents in the standardization of medical care for tuberculosis»]. [in Ukrainian].

О.Н. Швец, О.С. Шевченко, Е.А. Веретельник

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ ЛЁГОЧНОЙ ФОРМОЙ ТУБЕРКУЛЁЗА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИЛИ ОТСУТСТВИЯ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ

Обследовано 83 больных с диагнозом впервые диагностированный туберкулёз (ВДТБ) лёгких, которые были разделены на две группы. В 1-ю группу вошло 18 (21,9 %) больных с ВДТБ без бактериовыделения, во 2-ю группу – 65 (78,3 %) больных с бактериовыделением. Возраст варьи-

ровал от 19 до 66 лет, преобладали мужчины. Установлено, что в 1-й группе показатели глюкозы крови варьировали в пределах 3,4–6,0 ммоль/л, средний показатель – 4,6 ммоль/л, а во 2-й группе – от 3,4 до 9,0 ммоль/л, средний показатель – 5,6 ммоль/л. Подтверждено, что расхождения в средних значениях уровня глюкозы у больных ВДТБ с бактериовыделением и без бактериовыделения являются статистически значимыми при p<0,05 (полученное значение p=0,026). Полученные данные свидетельствуют о влиянии тяжести туберкулёзного процесса на гликемический профиль, возможно, за счёт инсулинорезистентности.

Ключевые слова: *туберкулёз легких, впервые диагностированный туберкулёз, бактериовыделение, глюкоза крови, гликемический профиль.*

O.M. Shvets, O.S. Shevchenko, O.A. Veretelnyk

COMPARATIVE CHARCTERISTICS OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS DEPENDING ON THE PRESENCE OR ABSENCE OF BACTERIAL EXCRETION

83 patients with firstly diagnosed pulmonary TB (FDTB) were examined. Group 1 consisted of 18 (21.9 %) patients with FDTB of lungs without bacterial excretion. Group 2 included 65 (78.3 %) patients with bacterial excretion. Age varied from 19 to 66 years, men prevailed. When comparing blood glucose values, it was found that in Group 1 they varied within 3.4 – 6.0 mmol/l, the average index was 4.6 mmol/l, and in Group 2 – from 3.4 to 9.0 mmol/l, an average of 5.6 mmol/l. It was confirmed that the differences in the average values of the fasting blood glucose level in patients with bacterial excretion and without bacterial excretion are statistically significant at p<0.05 (the obtained value is p=0.026). The findings indicate the effect of the severity of the tuberculosis process on the glycemic profile, possibly due to insulin resistance.

Keywords: *pulmonary tuberculosis, firstly diagnosed tuberculosis, bacterial excretion, blood glucose, glycemic profile.*

Надійшла до редакції 30.01.18

Контактна інформація

Швець Ольга Миколаївна – аспірант кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380999193762.

E-mail: olga.shvets733@ukr.net.

Шевченко Ольга Станіславівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету.

Веретельник Олена Анатоліївна – асистент кафедри громадського здоров'я Харківського національного медичного університету.

ДЕРМАТОЛОГІЯ

УДК 616.018.1-095:578.245-078

Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораева, В.Ю. Мангушева

ГУ «Институт дерматологии и венерологии НАМН Украины», г. Харьков

ИССЛЕДОВАНИЕ СОСТАВА МИКРОБИОТЫ КОЖИ И АНАЛИЗ ЕЁ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ АЛЛЕРГОДЕРМАТОЗАМИ

Стафилококковая компонента является наиболее представленной составляющей микробиоценоза кожи и может принимать участие в развитии и утяжелении течения аллергодерматозов. У больных с атопическим дерматитом в количественном и качественном соотношении преобладал *S. aureus*, что говорит о нарушении колонизационной резистентности кожи, проявляющемся в замещении экологической ниши сапрофитных микроорганизмов условно-патогенными видами. Скрининг чувствительности изолированных лабораторных штаммов выявил циркуляцию как полирезистентных штаммов, так и штаммов с экстенсивной резистентностью. Общее количество *MRSA* и *MR-CNS*-штаммов составило 33,3%.

Ключевые слова: *аллергодерматозы, микробиоценоз кожи, структура микробного пейзажа кожи, антибиотикорезистентность микроорганизмов.*

Введение

Высокий уровень заболеваемости населения Украины аллергодерматозами, тенденция к увеличению численности тяжёлых клинических форм, в частности диссеминация кожной сыпи, а также сокращение срока ремиссии и низкий показатель выздоровления выделяют данную проблему как одну из ведущих в современной дерматологии [1–3]. Неблагоприятная экологическая ситуация, общее ухудшение здоровья населения, агрессивное распространение бактериальной, вирусной и микотической флоры, резистентной к фармакологическому воздействию, существенно меняют течение аллергодерматозов и приводят к развитию более тяжёлых форм, характеризующихся непрерывно рецидивирующим течением и выраженными микробно-воспалительными проявлениями [4–7].

В структуре дерматологической заболеваемости ведущее место занимают атопический и аллергический дерматит, лекарственная болезнь, ключевыми звеньями этиопатогенеза которых являются иммунопатологические изменения, эндокринно-метаболические нарушения и фактор наследственности. В последние годы в этиологии этих патологических состояний большая роль уделяется различным сочленам кожной микробиоты, а также особенностям вирулентных свойств микроорганизмов, ведущих к деградации механизмов резистентности хозяина, что приводит к формированию иммунокомпрометированного статуса [2, 8–11]. По данным различных авторов, более чем у 85% больных атопическим дерматитом отмечается колонизация кожных покровов *S. aureus*, который способен обострять или поддерживать кожное воспаление вследствие секреции ряда токсинов-суперантигенов, которые стимулируют появление значительного количества Т-клеток и макрофагов. У больных аллергодерматозами, как правило, регистрируется продукция специфических IgE-антител к стафилококковым токсинам, что подтверждает возможность локальной продукции стафилококкового энтеротоксина на поверхности кожи. Это может вызы-

© Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораева, В.Ю. Мангушева, 2018

вать косвенное высвобождение гистамина из тучных клеток, а также являться триггерным фактором цикла зуд-экскориации. Данное состояние приводит к обострению клинических проявлений заболевания. Контакт *S. aureus* с тучными клетками в коже больных аллергодерматозами приводит к освобождению медиаторов аллергического воспаления, в результате чего появляются эритема и зуд, участки сухости, которые становятся входными воротами инфекции. Возникает порочный круг, поскольку в местах царапины участки кожи снова заселяются *S. aureus*. При этом наибольшее его количество находится на эрозивных и мацерированных участках повреждённой кожи, но даже в сухих лихенифицированных очагах его количество достаточно значимо. Существует мнение, что подобная склонность к инфицированию кожи у больных атопическим дерматитом связана с пониженным хемотаксисом лейкоцитов [7, 12, 13].

Существуют два типа вегетирования *S. aureus* на коже. Первый – приходящий, при котором *S. aureus* изолируют в поверхностных слоях кожи (сальные железы, при этом в потовых железах он не встречается). Второй тип – постоянный, персистирующий, характеризующийся колонизацией глубоких слоёв дермы, что характерно именно для больных атопическим дерматитом. В то же время только у 5–10% здоровых людей без каких-либо проявлений кожных заболеваний выделяют *S. aureus* в низких концентрациях [14, 15]. Считается, что причина изменения микробного пейзажа кожи у больных аллергодерматозами, особенно с атопическим дерматитом, с преобладанием условно-патогенной микрофлоры заключается в комплексном нарушении функции эпидермиса, прежде всего физического и иммунного компонента кожного барьера. Множественные исследования микробиома человека в норме и при патологии подтверждают роль популяции стафилококков в поддержании экосистемы кожи и *S. aureus* в этиологии и патогенезе распространённых дерматозов. Наряду с участками патогенности, в геноме золотистого стафилококка найдены участки резистентности к современным противомикробным средствам. Проблема антибиотикорезистентности бактерий может быть решена не только внедрением принципиально новых лекарств, но и рациональным использованием уже известных противомикробных средств [16].

Цель исследования – изучение этиологической структуры и антибиотикорезистентности условно-патогенных микроорганизмов, выделенных у больных аллергодерматозами.

Материал и методы

В исследование были включены 32 больных в возрасте от 16 до 84 лет, которые находились на стационарном лечении в дерматологическом отделении Института дерматологии и венерологии (г. Харьков) и были распределены на три группы: 1-я – больные атопическим дерматитом (n=11); 2-я – больные аллергическим дерматитом (n=10); 3-я – экземой (n=11). Группу сравнения составили 15 волонтёров соответствующего возраста и пола. Верификация диагноза осуществлялась согласно клиническим данным и программе исследования. Идентификацию аэробных грамположительных, аэробных грамотрицательных ферментирующих и неферментирующих бактерий проводили рутинными методами на основании морфологических, культуральных и биохимических свойств [15]. Микроорганизмы определяли по виду, в случае невозможности – по роду. Чувствительность изъятых аэробных микроорганизмов к антибактериальным препаратам оценивали с помощью диск-диффузионного метода, а интерпретацию полученных результатов – согласно нормативным документам МОЗ Украины [17]. Резистентные и умеренно-резистентные микроорганизмы были объединены в группу нечувствительных штаммов. Для определения чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и установления качества используемых реагентов (питательные среды и диски с антибиотиками) использовали контрольные штаммы Американской коллекции типовых культур (АТСС): *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923, *P. aeruginosa* ATCC 27853, *E. faecalis* ATCC 29212.

Результаты и их обсуждение

Получены сравнительные данные относительно аэробных представителей микробиоценоза верхних дыхательных путей и кожи больных аллергическим и атопическим дерматитом, экземой, а также практически здоровых лиц. При проведении бактериологических исследований изолировано 126 лабораторных штаммов микроорганизмов – представителей шести родов. Изучение материала из очагов поражения больных аллергодерматозами выявило значительный рост *S. aureus* с патогенными свойствами, в то время как на

здоровой коже доминировали сапрофитные виды. Это свидетельствует о нарушении колонизационной резистентности кожи при аллергодерматозах, которое проявляется в замещении экологической ниши сапрофитных микроорганизмов условно-патогенными видами.

При бактериологическом исследовании отделяемого зева в ценозе у пациентов всех групп в большинстве случаев не выявлялись нарушения. Чаще всего в состав данного биотопа входили непатогенные стрептококки: *S. mitis* (60,0%), *S. mutans* (28,0%), *S. oralis* (8,0%) и *S. anginosus* (4,0%), которые формировали ассоциации с непатогенными представителями рода *Neisseria*, *Staphylococcus* и *Corynebacterium*. Только у двух пациентов были выявлены представители условно-патогенной микрофлоры в составе ценоза зева – *K. pneumoniae* и *S. pyogenes*. Степень общего микробного обсеменения составила от $1 \cdot 10^4$ до $1 \cdot 10^7$ КОЕ/мл.

При исследовании отделяемого носа пациентов всех групп было изъято 33 лабораторных штамма стафилококков, среди которых подавляющее большинство составили *S. epidermidis* (42,4%), *S. aureus* (21,2%), *S. haemolyticus* (21,2%). Степень общего микробного обсеменения колебалась от $1 \cdot 10^3$ до $1 \cdot 10^6$ КОЕ / мл. Чаще всего *S. aureus* выделяли у больных атопическим дерматитом (45,5% лиц) как самостоятельно, так и в составе ассоциаций.

При исследовании состава кожного биотопа от больных всех трёх опытных групп было получено 36 лабораторных штаммов микроорганизмов с преобладанием стафилококковой составляющей (91,7%). Кроме стафилококков, из очагов поражения выделялись представители родов *Corynebacterium* и *Micrococcus*. Степень общего микробного обсеменения колебалась от $1 \cdot 10^4$ до $1 \cdot 10^8$ КОЕ / мл.

Как видно из приведённой на рис.1 диаграммы, большинство штаммов составили сапрофитные виды рода *Staphylococcus*: *S. saprophyticus* и *S. epidermidis* (36,3 и 18,2% соответственно), а также с определённым патогенным потенциалом – *S. aureus* и *S. haemolyticus* – 36,4%.

На рис. 2 приведены данные по выделению стафилококков от пациентов с аллергическим дерматитом.

Как видим, в ценозе у этих больных преобладали непатогенные штаммы рода *Staphylococcus*, при этом на долю резидентных представителей пришлось 50,0% от общего количества определённых штаммов (*S. epidermidis* – 40,0% и *S. saprophyticus* – 10,0%).

При исследовании кожной биоты больных атопическим дерматитом наблюдалось изменение в её составе с преобладанием наиболее агрессивных видов, удельный вес которых составил 53,3%, с доминированием *S. aureus* (46,6% лабораторных штаммов), рис. 3. Следует заметить, что именно в этой группе пациентов отмечались нарушения в составе биотопа верхних дыхательных путей с изоляцией лабораторных штаммов *S. aureus*, которые имели одинаковый профиль антибиотикорезистентности с кожными разновидностями возбудителя. Это может свидетельствовать о персистенции возбудителя у разных экотопов вегетирования макроорганизма.

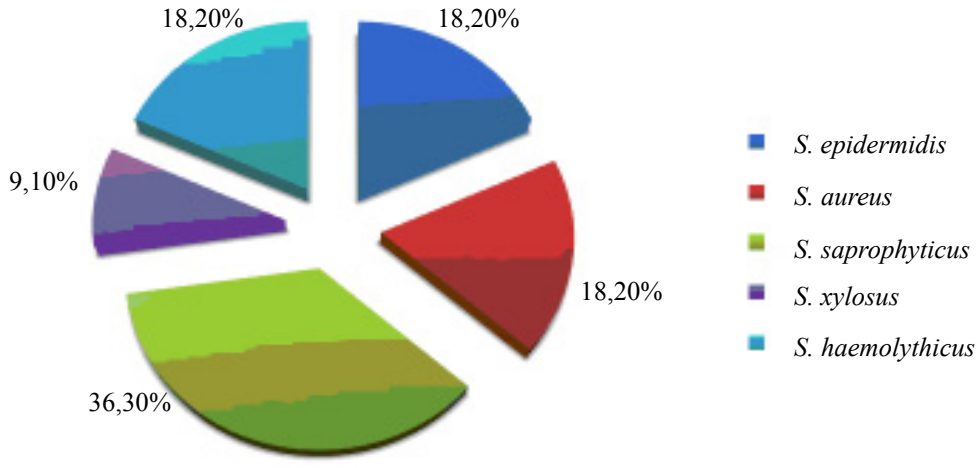


Рис. 1. Видовое распределение стафилококков, выделенных из очагов поражения у больных экземой

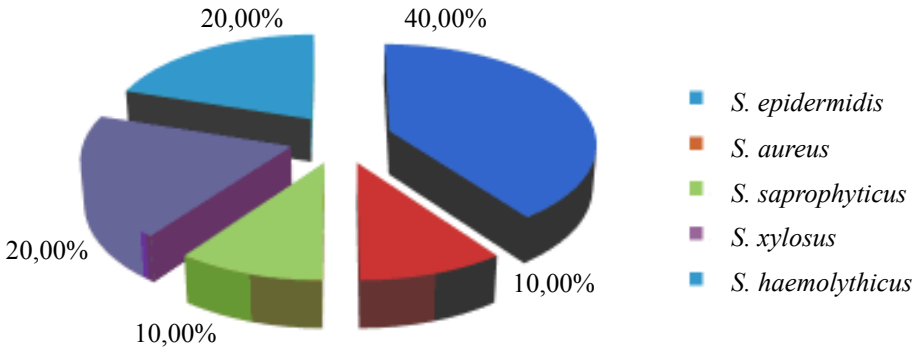


Рис. 2. Видовое распределение стафилококков, выделенных из очагов поражения больных аллергическим дерматитом

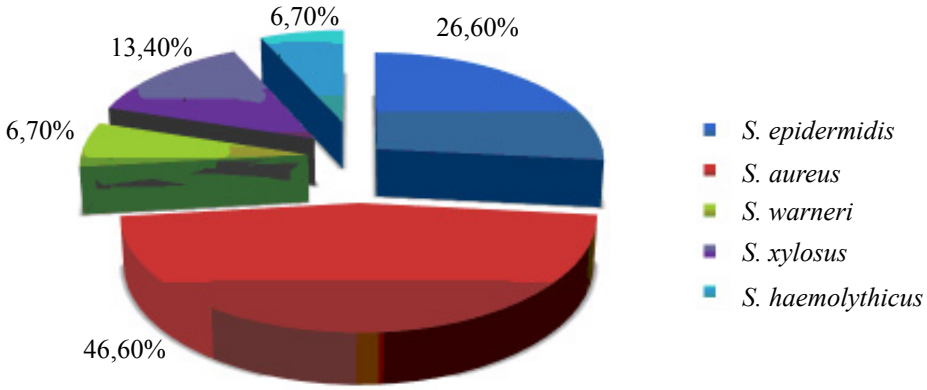


Рис. 3. Видовое распределение стафилококков, выделенных из очагов поражения у больных атопическим дерматитом

При исследовании микробного состава кожи практически здоровых лиц было установлено наличие стафилококковой компоненты, но с существенным видовым различием по сравнению с пациентами, страдающими аллергодерматозами. При микробиологическом исследовании участков кожи доминировали резистентные представители рода *S. epidermidis* у 72,5% обследованных. Нерезистентные виды определялись у значительно меньшего количества человек: *S. haemolyticus* – у 5,0%, *S. aureus* – у 2,5% , а совокупность других отдельных представителей составила около 20,0%.

На следующем этапе исследования была определена чувствительность штаммов стафилококков, выделенных из повреждённых участков кожи, к антибактериальным препаратам различных групп (рис. 4).

В результате проведённых исследований установлено, что стафилококки выявили высокую резистентность к пенициллину и ами-

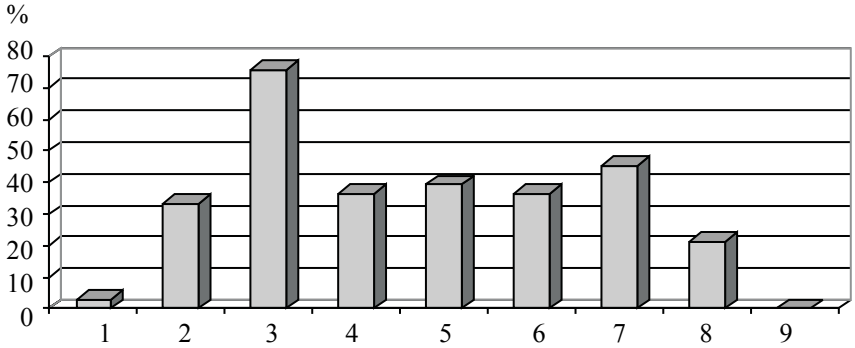


Рис. 4. Определение резистентности выделенных лабораторных штаммов стафилококков к антибактериальным препаратам различных групп:
1 – фузидиевая кислота, 2 – оксациллин, 3 – пенициллин, 4 – тетрациклин, 5 – фторхинолоны, 6 – макролиды, 7 – аминогликозиды, 8 – линкозамиды, 9 – гликопротеиды

ногликозидам (75,8 и 45,5%), умеренную к фторхинолонам, тетрациклинам и макролидам (39,4; 36,4 и 36,4% соответственно). Наибольшую чувствительность штаммы показали в отношении к фузидиевой кислоте и линкозамидам (97,0 и 78,8% соответственно). Штаммов, резистентных к ванкомицину, не выделено. Общее количество штаммов, резистентных к оксациллину (MRSA + MR-CNS), составило 33,3%, из них 9 штаммов (27,3%) оказались полирезистентными, а 2 – имели экстенсивную резистентность, при этом подавляющее большинство штаммов были изолированы от больных аллергодерматозами.

Выводы

1. Установлено, что бактериальная флора кожи у лиц с аллергодерматозами существенно отличалась от таковой у здоровых людей и имела свои особенности, что обусловлено формированием новых микробных ассоциаций. Это вело к изменению среды обитания и характера взаимоотношений между ассоциациями.

2. В очагах поражения на коже пациентов всех групп доминировали представители рода *Staphylococcus*. Разница наблюдалась в видовом составе стафилококков и степени обсемененности отдельных локусов кожи.

3. Появление нерезистентных видов стафилококков с более высоким патогенным потенциалом на поражённых кожных участках было отличительной особенностью большинства больных аллергодерматозами с преобладанием *S. aureus*, что ведёт к необходимости присоединения к комплексной терапии антибактериальных средств.

4. Разновидности стафилококков, выделенных от больных с аллергодерматозами, обладали полирезистентностью: большинство штаммов оказались нечувствительными к трём и более группам препаратов одновременно.

5. Общее количество штаммов, резистентных к оксациллину (MRSA + MR-CNS), составило 33,3%.

Литература

1. *Катунина О.Р.* Современные представления об участии кожи в иммунных процессах / О.Р. Катунина, А.В. Резайкина // Вестник дерматологии и венерологии. – 2009. – № 2. – С. 39–46.

2. *Кутасевич Я.Ф.* Современный взгляд на проблему псориаза // Дерматологія та венерологія. – 2002. – № 2 (16). – С. 3–10.

3. *Лютина Е.И.* К вопросу об эпидемиологии аллергических заболеваний / Е.И. Лютина, Ф.К. Манеров // Аллергология. – 2004. – № 4. – С. 55–57.

4. *Мокроносова М.А.* Влияние Staphylococcus aureus на течение атопического дерматита // Аллергология. – 2003. – № 1. – С. 46–50.

5. Мониторинг стафилококковой микрофлоры кожи у больных атопическим дерматитом / Л.В. Текучёва, Е.В. Зайцева, В.Г. Арзуманян, Р.М. Темпер // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 5. – С. 69–72.

6. *Оркин В.Ф.* Микробная экзема (клиника, патогенез, лечение) / В.Ф. Оркин, Р.М. Олехнович // Дерматовенерология и косметология. – 2002. – № 2. – С. 24–26.

7. *Ozkaya E.* Adult-onset atopic dermatitis / E. Ozkaya // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – Vol. 52. – P. 579–582.

8. *Беляев Г.М.* Современные аспекты патогенеза аллергодерматозов, лечение больных этой патологией / Г.М. Беляев // Дерматологія та венерологія. – 2012. – № 2 (56). – С. 7–26.

9. *Болотная Л.А.* Терапевтическая коррекция эндогенной интоксикации у больных хроническими воспалительными дерматозами / Л.А. Болотная // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2014. – № 3 (54). – С. 11–15.

10. Склад та функції мікробіоценозів різних біотопів макроорганізму та клінічна значимість їх порушень / С.К. Джораєва, В.В. Гончаренко, О.В. Щоголєва та ін. // Дерматологія та венерологія. – 2015. – № 2 (68). – С. 5–19.

11. *Boguniewicz M.* Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation / M. Boguniewicz, D.Y. Leung // Immunol. Rev. – 2011. – Vol. 242, № 1. – P. 233–246.

12. *Перламутров Ю.Н.* Атопический дерматит: этиопатогенетические аспекты, клинические особенности течения / Ю.Н. Перламутров, К.Б. Ольховская // Пластическая хирургия и косметология. – 2010. – № 4. – С. 643–648.

13. *Ellis C.* International consensus confreres on atopic dermatitis II (ICCAD II). Clinical update and current treatment strategies / C. Ellis, G. Luger // Br. J. Dermatol. – 2003. – Vol. 148. – P. 3–10.

14. *Белоусова Т.А.* Особенности микробиоценоза кожи у больных аллергодерматозами: проблема выбора наружной терапии / Т.А. Белоусова, М.А. Горячкина, Д.Г. Катранова // Клиническая дерматология и венерология. – 2013. – Т. 11, № 3. – С. 107–112.

15. Приказ № 535 МЗ СССР от 22.04.1985 «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

16. *Сергеев А.Ю.* Стафилококковая колонизация кожи, антибиотикорезистентность и противомикробная терапия при распространенных дерматозах / А.Ю. Сергеев, Г.Н. Бурцева, В.Ю. Сергеев // Иммунопатология, иммунология, инфектология. – 2014. – № 4. – С. 32–45.

17. Наказ № 167 МОЗ України від 05.04.2007 «Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів"».

References

1. Katunina O.R., Rezaikina A.V. (2009). Sovremennyie predstavleniia ob uchastii kozhi v immunnykh protsessakh [Current presentation about skin participation in immunological processes]. *Vestnik dermatolohii i venerolohii – Herald of dermatology and venerology*. 2: 39–46. [in Russian].

2. Kutasevich Ya.F. (2002). Sovremennyi vzgliad na problemu psoriaza [Current opinion on psoriasis problem]. D*ermatolohiia i venerolohiia – Dermatology and venerology*. 2: 3–10. [in Russian].

3. Lutina Ye.I., Manerov F.K. (2004). K voprosu ob epidemiolohii allerhicheskikh zabolevanii [In question about epidemiology of allergic diseases]. *Allerholohiia – Allergology.* 4: 55–57. [In Russian].

4. Mokronosova M.A. (2003). Vliianie Staphylococcus aureus na techeniie atopicheskoho dermatita [Staphylococcus aureus influence from atopic dermatitis duration]. *Allerholohiia – Allergology.* 1: 46–50. [in Russian].

5. Tekucheva L.B., Zaytseva Ye.V., Arzumanian V.G., Temper M.R. (2006). Monitorinh staphilokokkovoi microflory kozhi u bolnykh atopicheskim dermatitom [Skin staphylococci microflora monitoring from patients with atopic dermatitis]. *Vestnik dermatolohii i venerolohii – Herald of Dermatology and Venerology.* 2: 39–46. [in Russian].

6. Orkin V.F., Olehnovich R.M. (2002). Mikrobnaia ekzema (klinika, patohenez, lecheniie) [Microbial eczema (clinic, pathogenesis, traetment)]. *Dermatovenerolohiia i kosmetolohiia – Dermatovenerology and kosmetology.* 2: 24–26. [in Russian].

7. Ozkaya E. (2005). Adult-onset atopic dermatitis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 52: 579–582.

8. Beliaiev H.M. (2012). Sovremennyie aspekty patoheneza allerhodermatozov (po dannym literatury i opytu avtora) [Modern aspekts of allergic dermatoses pathogenesis (according to literature and author experience)]. *Dermatolohiia i venerolohiia – Dermatology and venerology.* 2 (56): 7–26. [in Russian].

9. Bolotnaia L.A. (2014). Terapevticheskaia korrektsiia intoksikatsii u bolnyh s hronicheskimi vospalitelnymi dermatozami [Therapeutic correction of the intoxication in patients with chronic inflammatory dermatoses]. *Ukrainskii zhurnal dermatolohii, venerolohii i kosmetolohii – Ukrainian journal of dermatology, venerology, cosmetology.* 3 (54): 11–15. [in Russian].

10. Dzhoraieva S.K., Honcharenko V.V., Scheholieva, O.V., Scherbakova Y.V., Bezruchenko A.A. (2015). Sklad ta funktsii mikrobiotsenoziv riznykh biotopiv makroorhanizmu ta klinichna znachimist ikh porushen [Composition and functions microbiocenosis of different macroorganism biotope and clinical significance of their disturbances]. *Dermatolohiia i venerolohiia – Dermatology and venerology*. 2 (68): 5–19. [in Ukrainian].

11. Bohuniewicz M., Leung D.Y. (2011). Atopic dermatitis: a disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol. Rev.*, 242 (1): 233–246.

12. Perlamutrov Yu.N., Olhovskaia K.B. (2010). Atopicheskii dermatit: etiopatoheneticheskie aspekty, klinicheskie osobennosti techeniia [Atopic dermatitis: etiopathogenical aspects clinical particularity]. *Plasticheskaia khirurhiia i kosmetolohiia – Plastic surgery and cosmetology.* 4: 643–648. [in Russian].

13. Ellis C., Luger G. (2003). International consensus confreres on atopic dermatitis II (ICCAD II). Clinical update and current treatment strategies. *Br. J. Dermatol*. 148: 3–10.

14. Belousova T.A., Horyachkina M.A., Katranova D.H. (2013). Osobennosti microbiotsenoza kozhi u bolnih allerhodermatozami: problema vybora naruzhnoi terapii [Skin microbiocenose peculiarities with patients of allergic dermatoses: problems of external therapy choice]. *Klinicheskaia dermatologiia i venerologiya – Clinical dermatology and venerology.* 11 (3): 107–112. [in Russian].

15. Prikaz № 535 MZ SSSR ot 22.04.1985 «Ob unifikatsii mikrobiolohicheskikh (bakteriolohicheskikh) metodov issledovaniia, primenyaemykh v kliniko-diahnosticheskikh laboratoriiakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenii» [Order No. 535 of the Ministry of Health of the USSR of 22.04.1985 "On the unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical and preventive institutions"]. [in Russian].

16. Serheiev A.Yu., Burtseva H.N., Serheiev V.Yu. (2014). Stafilokokkovaia kolonizatsiia kozhi, antibiotikorezistentnost i protivomikrobnaia terapiia pri rasprostranennykh dermatozakh [Staphylococcal colonization of the skin, antibiotic resistance and antimicrobial therapy for advanced dermatoses] *Immunopatolohiia, immunolohiya, infektolohiia – Immunopathology, immunology, infectology*. 4: 32–45. [in Russian].

17. Nakaz № 167 MOZ Ukrainy vid 05.04.2007 «Pro zatverdzhennia metodychnyh vkazivok "Vyznachennia chutlyvosti mikroorhanizmiv do antymikrobnykh preparativ"» [Order No. 167 of the Ministry of Health of Ukraine dated April 5, 2007 «On Approval of "Methodological Instructions" Determination of Sensitivity of Microorganisms to Antibacterial Drugs»]. [in Ukrainian].

Я.Ф. Кутасевич, С.К. Джораєва, В.Ю. Мангушева

ДОСЛІДЖЕННЯ СКЛАДУ МІКРОБІОТИ ШКІРИ ТА АНАЛІЗ ЇЇ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА АЛЕРГОДЕРМАТОЗИ

Стафілококова компонента є найбільш представленою складовою мікробіоценозу шкіри і може брати участь у розвитку та обтяженні перебігу алергодерматозів. У хворих на атопічний дерматит у якісному та кількісному співвідношенні переважав *S. aureus*, що свідчить про порушення колонізаційної резистентності шкіри та проявляється у заміщенні екологічної ніші сапрофітних мікроорганізмів умовно-патогенними видами. Скринінг антибіотикочутливості вилучених лабораторних штамів стафілококів виявив циркуляцію як полірезистентних, так і штамів з екстенсивною резистентністю. Загальна кількість MRSA- та MR-CNS-штамів склала 33,3%.

Ключові слова: *алергодерматози, мікробіоценоз шкіри, структура мікробного пейзажу шкіри, антибіотикорезистентність мікроорганізмів.*

Ya.F. Kutasevich, S.K. Dzhoraeva, V.Yu. Mangusheva

RESEARCH COMPOSITION MICROBIOTICS OF SKIN AND ANALYSIS ITS ANTIBIOTIC-RESISTANCE IN PATIENTS WITH ALLERGODERMATOSIS

Staphylococcus component was more representative ones in the skin microbiocenosis and could take part in the development and make worse these allergodermatosises duration. *S. aureus* prevailed quantitatively and qualitatively in patients with atopic dermatitis, it was evidence of the skin colonization resistance breach which showed replacing of the saprophytes by conditionally pathogenic species in ecological niche. Antibioticoresistance screening of laboratory culture isolation showed circulation of the polyresistance culture and culture with extensive resistance. Common quantity of the resistant cultures (MRSA- and MR-CNS-strains) was 33,3 %.

Keywords: *allergodermatosis, skin microbiocenosis, skin microbiota, antibiotic resistance of the microorganisms.*

Надійшла до редакції 19.02.18

Контактна інформація

Кутасевич Яніна Францівна – доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут дерматології і венерології НАМНУ».

Джораєва Світлана Карьягдиївна – кандидат медичних наук, завідувач лабораторії мікробіології ДУ «Інститут дерматології і венерології НАМНУ».

Мангушева Вікторія Юріївна – аспірант відділу дерматології, інфекційних та паразитарних захворювань шкіри ДУ «Інститут дерматології і венерології НАМНУ».

Адреса: Україна, 61057, м. Харків, вул. Чернишевська, 7/9.

Тел.: +38(050)9244065.

E-mail: skinlikar@gmail.com.

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.17-008.8-005.1:618.145-055.25:159.044.4

А.А. Новикова

Харьковский национальный медицинский университет

КЛИНИКО-ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНОМАЛЬНЫХ МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

Обследованы 52 девочки 11–17 лет с аномальными маточными кровотечениями пубертатного периода. Проведён анализ жалоб и клинического течения заболевания с учётом его рецидивов, экстрагенитальной патологии, оценён гинекологический и гормональный статус, течение беременности и родов у матери. С использованием шкалы социальной адаптации (T.H. Holmes, R.H. Rache) и опросника Спилберга–Ханина изучено психоэмоциональное состояние подростков с аномальными маточными кровотечениями. Проведено УЗИ внутренних половых органов. Установлено, что этиологическими факторами возникновения аномальных маточных кровотечений пубертатного периода является наличие неблагоприятного перинатального периода и преморбидного фона, экстрагенитальная патология, стресс, а также наследственная предрасположенность к нарушениям менструальной функции. Пациентки с маточным кровотечением пубертатного периода характеризуются нарушением показателей психоэмоционального статуса. Высокий уровень стресса у девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями может вызвать нарушения менструальной функции в период физиологической нестабильности функционирования репродуктивной системы. У девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями при УЗИ достоверно чаще отмечаются гиперпластические процессы эндометрия по сравнению со здоровыми подростками.

Ключевые слова: *девочки-подростки, аномальные маточные кровотечения пубертатного периода, стресс.*

Введение

В последнее десятилетие актуальность проблемы охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, профилактики и лечения гинекологических заболеваний в детском возрасте резко возросла [1, 2]. Одной из наиболее тяжёлых форм нарушений функции репродуктивной системы в пубертатном периоде являются аномальные маточные кровотечения, нередко приводящие в последующем к стойким нарушениям менструальной и генеративной функции, гормонально обусловленным заболеваниям женской половой системы [1, 3–5].

Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода – патологические кровотечения в возрасте от менархе до 18 лет, обусловлены нарушением цикличности продукции стероидных гормонов и приводят к отклонениям в нормальном состоянии эндометрия [3, 6].

Согласно данным литературы, частота аномальных маточных кровотечений у подростков составляет от 2,5 до 38% [2, 4–7]. В последние годы в Украине пубертатный период жизни зачастую проходит в неблагоприятных социально-экономических и экологических условиях, что способствует возникновению и широкому распространению гинекологических заболеваний у девочек-подростков 10–17 лет [2, 4–6]. Частота этой гинекологической патологии в подростковом возрасте в Украине остаётся высокой и не имеет тенденции к

© *А.А. Новикова, 2018*

снижению. Более того, в настоящее время прослеживается отчётливая тенденция к затяжному течению аномальных маточных кровотечений с частыми рецидивами, что приводит к ухудшению качества жизни юных пациенток, снижению образовательного уровня из-за частой утраты трудоспособности, и это является не только медицинской, но и социальной проблемой [2]. Изменяется и психоэмоциональное состояние девушки: появляется подавленность, психологическое напряжение, связанное с невозможностью вести полноценный образ жизни, с постоянным ожиданием следующего кровотечения, с различными врачебными манипуляциями. Не менее серьёзной проблемой является сохранение нарушений менструального цикла, в том числе рецидивов маточных кровотечений у 85% женщин в последующие годы их жизни. Более того, 82% пациенток с аномальными маточными кровотечениями в анамнезе страдают первичным бесплодием, 8% – невынашиванием беременности, и лишь каждая десятая имеет ребёнка [6, 8].

В основе патогенеза аномальных маточных кровотечений в большинстве случаев лежат нарушения функции гипоталамо-гипофизарной системы. Незрелость гипофизотропных структур гипоталамуса в пубертатном возрасте, выражающаяся ещё не сформированным цирхориальным ритмом выделения рилизинг-гормонов, приводит к нарушению циклического образования и выделения гонадотропинов, фолликулогенеза и, соответственно, к ановуляции [7].

Провоцирующим фактором для маточных кровотечений, по мнению большинства учёных, является стресс, особенно эмоциональные и физические перегрузки, соматическая патология, нарушение режима труда и отдыха [1–3]. Это обусловлено тем, что психологические стрессоры принадлежат к ряду наиболее мощных и распространённых природных стимулов, влияющих на все функции организма [9]. Нейроэндокринная система первой реагирует на экзо- и эндогенные воздействия, она же обеспечивает регуляцию репродуктивной функции. Это объясняет высокую степень зависимости репродуктивной системы от стрессовых факторов. Наиболее значимыми клиническими последствиями влияний хронического психоэмоционального стресса являются ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы, лежащие в основе бесплодия и невынашивания беременности [6].

Среди причин, которые могут способствовать возникновению и рецидивированию аномальных маточных кровотечений, необходимо обратить внимание на наличие бактериальной и вирусной инфекции [1, 5].

Таким образом, высокая частота возникновения аномальных маточных кровотечений, обусловленные ими нарушения функции репродуктивной системы в будущем, возможность формирования осложнённого и рецидивирующего клинического течения обусловливают актуальность данного исследования. Дискуссионными являются вопросы влияния воспалительного компонента на возникновение и течение аномальных маточных кровотечений.

Целью настоящего исследования было оценить клинические и этиологические особенности впервые возникших и рецидивирующих аномальных маточных кровотечений у подростков разных возрастных групп.

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре акушерства, гинекологии и детской гинекологии Харьковского национального медицинского университета (ХНМУ). Больные обследовались и лечились на клинических базах кафедры: в Областной детской клинической больнице № 1 и в Харьковском городском родильном доме № 1.

Основную группу составили 52 девушки-подростка 11–17 лет с аномальными маточными кровотечениями. В контрольную группу вошли 15 девушек-подростков аналогичного возраста без нарушений менструальной функции. Основная группа была разделена на две подгруппы: в 1-ю вошло 30 девушек-подростков с впервые возникшим кровотечением, во 2-ю – 22 девушки с рецидивирующим характером заболевания.

Комплексное клинико-лабораторное обследование включало анализ жалоб и клинического течения заболевания с учётом его рецидивов и выявление экстрагенитальной патологии, оценку гинекологического и гормонального статуса, течение беременности и родов у матери. Ультразвуковое исследование внутренних половых органов проводили с помощью ультразвукового сканера Mindray M7 по общепринятым методикам. Психоэмоциональное состояние подростков изучали с использованием адаптированных к их возрасту методикам: исследование с использованием шкалы социальной адаптации (T.H. Holmes, R.H. Rache, 1967) и опросника

Спилберга–Ханина, отображающего уровень личностной тревожности. Оценивали состояние соматического здоровья пациенток, они были проконсультированы педиатром, кардиологом, нефрологом, эндокринологом. Во всех случаях были исключены беременность, травмы, пороки развития, заболевания кроветворной системы, онкологические процессы как возможные причины кровотечения из половых путей. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями в контрольной группе здоровых сверстниц – учащихся общеобразовательных школ г. Харькова. Результаты проведённых клинических исследований статистически обработали с использованием стандартных программ [10].

Результаты и их обсуждение

В ходе исследования было установлено, что у большинства девушек-подростков основной группы [36 (70%) пациенток] аномальное маточное кровотечение впервые возникло в возрасте 14–16 лет, 18 (81,8%) девочек с рецидивом аномального маточного кровотечения из 2-й подгруппы не прошли реабилитацию после впервые возникшего кровотечения и не обращались за гинекологической помощью для восстановления менструальной функции.

Сбор анамнеза показал, что осложнённый характер течения беременности и родов у матерей девушек-подростков с аномальными маточными кровотечениями в 1-й и 2-й подгруппах не имел существенных различий и составил в общем по группе 45%. У матерей больных с аномальными маточными кровотечениями отмечались акушерские и перинатальные осложнения. Во время беременности у матерей отмечены анемия, угроза прерывания беременности, ранний и поздний гестозы; в родах – острая и/или хроническая гипоксия плода у каждой второй, быстрые роды, крупный плод у каждой третьей, материнско-плодовая инфекция у 20%, малая масса тела при рождении – у 16%. Это свидетельствует о том, что практически половина обследованных девушек-подростков с аномальными маточными кровотечениями испытали негативное влияние внутриутробно в анте- и интранатальном периоде из-за осложнённого течения беременности и родов у их матерей.

В ходе анализа характера менструальной функции матерей и родственников по материнской линии обследованных больных выявлены нарушения менструальной функции: в 1-й подгруппе в 13 (43,3%) случаях, во 2-й – у 8 (36,3%), что свидетельствует о наследственной предрасположенности к возникновению заболевания.

Исследование показало, что у пациенток основной группы аномальные маточные кровотечения возникают на фоне неблагоприятного преморбидного фона. У 60% пациенток диагностированы хронические экстрагенитальные заболевания (хронический гастрит – у 30%, пиелонефрит – у 29%, расстройства нервной и эндокринной систем – у 25%, частые вирусные респираторные инфекции и хронические заболевания носоглотки – у 77%). В контрольной группе хронические экстрагенитальные заболевания отмечались у 39,5% обследованных ($p<0,05$).

Нередко пусковым механизмом развития кровотечения был острый или хронический стресс, что было выявлено при оценке психоэмоционального состояния подростков согласно адаптированным методикам с учётом возраста.

Исследование с использованием шкалы социальной адаптации показало, что у девочек с аномальными маточными кровотечениями средняя шкала баллов составила 182, из которых у 42 (80,7%) девочек-подростков отмечен показатель более 150 баллов, что указывает на увеличение риска возникновения любого патологического состояния организма на 50%.

Изучение уровня тревожности у девочек основной группы с использованием опросника Спилберга–Ханина показало высокий уровень тревожности (46 баллов и более) у 34 (65,4%) пациенток как основного ответа на стресс.

При исследовании психоэмоционального состояния девушек-подростков с аномальными маточными кровотечениями установлено, что более трети больных воспитывались в неполных или неблагополучных семьях, что значительно превышает этот показатель среди их ровесниц из контрольной группы (28,6% из 1-й, 30,5% из 2-й против 14,3% в контрольной, $p<0,05$).

При УЗИ-мониторинге органов малого таза в 32 (61,5%) случаях у девочек-подростков основной группы выявлены патологические изменения эндометрия – гиперплазия. Размеры внутреннего маточного эха (М-Эхо) у девочек с аномальными маточными кровотечениями находилась в пределах 14–36 мм. У девочек группы контроля толщина эндометрия составила (6,9±0,6) мм на 5-й–7-й день

менструального цикла ($p<0,05$). При допплерометрическом исследовании у девушек-подростков с аномальными маточными кровотечениями выявлены нарушения скорости кровотока в маточных артериях, характеризующиеся снижением систолодиастолического соотношения в 1-й подгруппе в 17 (56,7%) случаях, во 2-й – в 18 (81,8%) случаях.

Выявлено изменение гормонального статуса, выражавшееся в гипоэстрогении у 42,3 % пациенток с аномальными маточными кровотечениями и гиперэстрогении у 21,1% пациентки основной группы. У девочек-подростков на гипоэстрогенном фоне в большинстве случаев отмечалось хрупкое телосложение, значительное отставание уровня полового развития от такового у сверстниц при высокой готовности к стрессовым реакциям. При аномальном маточном кровотечении, которое развилось на гиперэстрогенном фоне, выявлялось дисгармоничное ускорение развития молочных желез и внутренних половых органов в сочетании с физической акселерацией при замедленном психосоматическом развитии.

Выводы

1. Среди этиологических факторов возникновения аномального маточного кровотечения в пубертатном периоде выделены следующие: наличие неблагоприятного перинатального периода и преморбидного фона, экстрагенитальная патология, стресс, наследственная предрасположенность к нарушениям менструальной функции.

2. У пациенток с маточным кровотечением пубертатного периода нарушены показатели психоэмоционального статуса. Высокий уровень стресса, зарегистрированный у девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями, свидетельствует о том, что стресс может вызвать нарушение менструальной функции в период физиологической нестабильности функционирования репродуктивной системы.

3. У 60% пациенток аномальные маточные кровотечения возникают на фоне экстрагенитальных заболеваний.

4. У девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями достоверно чаще отмечаются гиперпластические процессы эндометрия по сравнению со здоровыми менструирующими подростками.

Перспективы дальнейших исследований

Нарушение менструальной функции по типу аномального маточного кровотечения в пубертатном периоде негативно влияет на состояние гинекологического и общесоматического здоровья подростков, что является высоким риском патологии репродуктивной функции женщины в последующей жизни. Перспективной является разработка современных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для коррекции этих нарушений.

Литература

1. Тучкіна І.О. Етапна реабілітація підлітків з гінекологічними захворюваннями та юних вагітних з екстрагенітальною патологією: автореф. докт. мед.наук: 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / І.О. Тучкіна. – Харків, ХНМУ, 2007. – 40 с.

2. *Диннік В.О.* Пубертатні маткові кровотечі: клініка, патогенез, лікування прогноз : автореф. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук; спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / В. О. Диннік; Ін-т педіатрії, акушерства та гінекології АМН України. – К., 2010. – 39 с.

3. Патология пубертата и реализация репродуктивного потенциала женского организма: клинико-терапевтические параллели / И.А. Тучкина, Л.Ю. Зобина, М.А. Лесовая, М.Ю. Тучкина // Здоровье женщины. – 2010. – № 3 (49). – С. 175–178.

4. *Диннік В.О.* Катамнез хворих на пубертатні маткові кровотечі з урахуванням застосування негормональної і гормональної терапії / В.О. Диннік // Здоровье ребенка. – 2014. – № 2. – С. 31–34.

5. *Коколина В.Ф.* Диагностика и лечение маточных кровотечений у девочек-подростков / В.Ф. Коколина, Д.И. Нафталиева // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 65–70.

6. *Тучкіна І.О.* Прогнозування акушерських ускладнень у жінок з патологією пубертату / І.О. Тучкіна, Л.Ю. Зобіна, М.А. Лісова // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского: Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – Симферополь, 2009. – Т. 149, ч. IV. – С. 193–196.

7. *Гиленко Ж.О.* Патоморфологические и клинико-эхографические особенности пубертатных маточных кровотечений у подростков на фоне железодефицитной анемии / Ж.О. Гиленко, И.А. Тучкина, М.Ю. Тучкина // Здоровье женщины. – 2013. – № 6 (82). – С. 16–20.

8. *Уварова Е.В.* Детская и подростковая гинекология / Е.В. Уварова. – М., 2009. – С. 269–277.

9. *Астахова В.М.* Сучасні аспекти психологічної допомоги жінкам у формуванні репродуктивної поведінки / В.М. Астахова, О.В. Бацилєва, Ж.В. Карандей // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : Інтермед, 2011. – С. 7–11.

10. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ «СТАТИСТИКА» / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа–Сфера, 2003. – 312 с.

References

1. Tuchkina I.O. (2007). Etapna reabilitatsiia podrostkiv z hinekolohichnymy zakhvoriuvanniamy i iunykh vahitnykh z ekstrahenitalnoiu patolohiieiu. Avtoref. dis. dokt. med. nauk: 14.01.01 «Ausherstvo i hinekolohiia» [Stage rehabilitation of adolescents with gynecological diseases and young pregnant women with extragenital pathology: author's abstract. dock. medical science: 14.01.01 «Obstetrics and gynecology»]. Kharkiv: KhNMU, 40. [in Ukrainian].

2. Dynnik V.O. (2010). Pubertatni matkovi krovotechi: klinika, patohenez, likuvannia prohnoz: avtoref. na zdobuttia nauk. stupenia d-ra med. nauk; spec. 14.01.01 «Akusherstvo ta hinekolohiia» [Puberty uterine bleeding: clinic, pathogenesis, treatment prognosis: author's abstract. for obtaining sciences. degree doc. honey. Sciences; special 14.01.01 «Obstetrics and Gynecology»]. In-t pediatrii, akusherstva ta hinekolohii AMN Ukrainy. Kyiv, 39 pp. [in Ukrainian].

3. Tuchkina I.A., Zobina L.Yu., Lesovaia M.A., Tuchkina M.Yu. (2010). Patolohiia pubertatu i realizatsiia reproduktivnoho potentsiala zhenskoho orhanizma: kliniko-terapevticheskie paralleli [Puberty pathology and realization of the reproductive potential of the female body: clinical and therapeutic parallels] *Zdorovie zhenshchiny – Women's health*. 3 (49): 175–178. [in Russian].

4. Dynnik V.O. (2014). Katamnez hvorykh na pubertatni matkovi krovotechi z urakhuvanniam zastosuvannia nehormonalnoi i hormonalnoi terapii [Catamnesis of patients with puberty uterine bleeding taking into account the use of non-hormonal and hormonal therapy]. *Zdorovie rebenka – Child's health.* 2: 31–34. [in Russian].

5. Kokolina V.F., Naftalieva D.I. (2010). Diahnostika i lecheniie matochnykh krovotechenii u devochek-podrostkov [Diagnosis and treatment of uterine bleeding in adolescent girls]. *Lechashchii vrach – Therapist.* 3: 65–70. [in Russian].

6. Tuchkina I.O., Zobina L.Yu., Lisova M.A. (2009). Prohnozuvannia akusherskikh uskladnen u zhinok z patolohiieiu pubertatu [Prognozuvannya obstetric care in women with pathology pubertal]. *Trudy Krymskoho hosudarstvennoho meditsinskoho universiteta im. S.I. Heorhievskoho: Problemy, dostizheniia i perspektivy razvitiia medikobiolohicheskikh nauk i prakticheskoho zdravookhraneniia – Proceedings of the Crimean State Medical University. S.I. Georgievsky: Problems, achievements and perspectives of development of biomedical sciences and practical public health.* Simferopol. 149, IV: 193–196. [in Ukraianian].

7. Hilenko Zh.O., Tuchkina I.A., Tuchkina M.Yu. (2013). Patomorfolohicheskiie i kliniko-ekhohraficheskiie osobennosti pubertatnykh matochnykh krovotechenii u podrostkov na fone zhelezodefitsitnoi anemii [Pathomorphological and clinical-echographic features of pubertal uterine bleeding in adolescents against iron deficiency anemia]. *Zdorovie zhenshchiny – Women's health.* 6 (82): 16–20. [in Russian].

8. Uvarova Ye.V. (2009). Detskaia i podrostkovaia hinekolohiia [Pediatric and adolescent gynecology]. – Moskow: 269–277.

9. Astahova V.M., Batsileva O.V., Karandei Zh.V. (2011). Suchasni aspekty psiholohichnoi dopomohy zhinkam u formuvanni reproduktivnoi povedinki [Modern aspects of psychological assistance to women in the formation of reproductive behavior]. *Zbirnyk naukovikh prats Asotsiatsii akusheriv-hinekolohiv Ukrainy – Collection of scientific works of the Association of Obstetricians-Gynecologists of Ukraine*. Kyiv: Intermed, 7–11. [in Ukrainian].

8. Rebrova O.Yu. (2003). Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primeneniie paketa prikladnyh programm «STATISTIKA» [Statistical analysis of medical data. Application of the package of applied programs «STATISTICA»]. Moskow: Media–Sfera, 312 pp. [in Russian].

А.А. Новікова

КЛІНІКО-ЕТІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА АНОМАЛЬНИХ МАТКОВИХ КРОВОТЕЧ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ

Обстежено 52 дівчинки 11–17 років з аномальними матковими кровотечами пубертатного періоду. Проведено аналіз скарг і клінічного перебігу захворювання з урахуванням його рецидивів, виявлено

екстрагенітальну патологію, оцінено гінекологічний та гормональний статус, перебіг вагітності та пологів у матері. З використанням шкали соціальної адаптації (T.H. Holmes, R.H. Rache) і опитувальника Спілберга–Ханіна вивчено психоемоційний стан підлітків з аномальними матковими кровотечами. Проведено УЗД внутрішніх статевих органів. Встановлено, що етіологічними чинниками виникнення аномальних маткових кровотеч пубертатного періоду є наявність несприятливого перинатального періоду і преморбідного фону, екстрагенітальна патологія, стрес, а також спадкова схильність до порушень менструальної функції. Пацієнтки з матковою кровотечею пубертатного періоду характеризуються порушенням показників психоемоційного статусу. Високий рівень стресу у дівчаток-підлітків з аномальними матковими кровотечами може викликати порушення менструальної функції в період фізіологічної нестабільності функціонування репродуктивної системи. У дівчаток-підлітків з аномальними матковими кровотечами при УЗД вірогідно частіше відзначаються гіперпластичні процеси ендометрія в порівнянні зі здоровими підлітками.

Ключові слова: *дівчатка-підлітки, аномальні маткові кровотечі пубертатного періоду, стрес.*

A.A. Novikova

CLINICAL AND ETHIOLOGICAL ASSESSMENT OF ADOLESCENT GIRLS WITH ABNORMAL UTERINE BLEEDING OF PUBERTY

It was examined of 52 girls aged 11–17 with abnormal uterine bleeding of puberty. The study implied assessment of presentation and clinical course of the disease, taking into account its relapses, detection of extragenital abnormalities, estimation of gynecological and hormonal status, the course of pregnancy and childbirth in mother. Psycho-emotional state of adolescents with abnormal uterine bleeding of puberty was assessed by social adaptation scale (T.H. Holmes, R.H. Rache) and the Spielberg–Khanin questionnaire. The patients underwent ultrasound examination of internal genital organs. It was shown that the etiological factors of abnormal uterine bleeding of puberty include the presence of an adverse perinatal period and premorbid background, extragenital pathology, stress, as well as hereditary predisposition to menstrual function impairment. Patients with abnormal uterine bleeding of puberty are typically found to have a disruption of psycho-emotional status indices. High levels of stress in adolescent girls with abnormal uterine bleeding of puberty can cause menstrual dysfunction during the period of physiological instability of the reproductive function. Ultrasound examination in adolescent girls with abnormal uterine bleeding of puberty has shown that hyperplastic processes of endometrium are significantly more common in comparison with healthy adolescents.

Keywords: *adolescent girls, abnormal uterine bleeding of puberty period, stress.*

Надійшла до редакції 14.03.18

Контактная информация

Новікова Анастасія Артемівна – заочний аспірант кафедри акушерства, гінекології і дитячої гінекології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61045, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380577250813.

E-mail: Ira.tuch@gmail.com

УРОЛОГІЯ

УДК 616.61-089.843:616-07

В.М. Лісовий[1,2], Н.М. Андон'єва[1,2], Л.С. Колупаєва[1,2], М.О. Желєзнікова[1,2], Г.В. Лісова[1], С.М. Колупаєв[1,2]

[1]Харківський національний медичний університет

[2]Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В. І. Шаповала, м. Харків

ОСОБЛИВОСТІ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ РОДИЧЕВУ ТРАНСПЛАНТАЦІЮ НИРКИ ПРИ НОРМАЛЬНОМУ ПЕРЕБІГУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

Вивчено клініко-лабораторні показники 15 реципієнтів ниркового трансплантата з нормальним перебігом післяопераційного періоду для оцінки взаємозв'язку гематологічних показників, хіміко-мікроскопічних показників сечі, особливостей біохімічного складу сироватки. Встановлено, що характерними рисами раннього посттрансплантаційного періоду є нейтрофільний лейкоцитоз, що змінюється помірним лімфоцитозом, а також транзиторне підвищення сироваткової концентрації АлАТ. Характер змін біохімічних показників сироватки крові полягає в поступовому зниженні рівнів сечовини, креатиніну та калію з повною нормалізацією їх на 21-шу добу посттрансплантаційного періоду.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, родичева трансплантація нирки, посттрансплантаційний період, лабораторна діагностика.*

Вступ

Популяція пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які потребують проведення замісної ниркової терапії, стрімко зростає у зв'язку з епідемією цукрового діабету, старінням населення, змінами екології [1]. На сьогоднішній день трансплантація нирки є оптимальним методом замісної ниркової терапії, який значно збільшує тривалість і якість життя пацієнтів, у порівнянні з перитонеальним і гемодіалізом та має більший пріоритет з економічної точки зору [2].

Одна з обов'язкових умов проведення трансплантації нирки – імунологічне обстеження на етапах підготовки до операції, що включає виконання ряду лабораторних тестів, серед яких важливе значення мають визначення групи крові донора і реципієнта за системою АВО, перехресна проба, яка визначає наявність цитотоксичних антитіл проти HLA-антигенів донора, а також імунологічне типування за антигенами HLA-A, HLA-B та HLA-DR за допомогою серологічних або молекулярних методів [3, 4].

Основними факторами, що впливають на результати трансплантації, є не тільки правильний імунологічний підбір пари донор-реципієнт, але й тактика ведення пацієнта з пересадженою ниркою в ранньому посттрансплантаційному періоді [5, 6]. Поряд з проведенням адекватної імуносупресивної терапії, в цей час важливе значення має правильно складена програма лабораторного моніторингу, що включає своєчасну і повну оцінку гематологічних і біохімічних показників крові, а також фізико-хімічних властивостей і мікроскопічних характеристик сечі, які дозволяють відслідковувати функціональні зміни трансплантата, а також діагностувати ранні ознаки кризу відторгнення [7]. Програма лабораторного моніторингу в ранньому посттрансплан-

© В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва, Л.С. Колупаєва та ін., 2018

таційному періоді після трансплантації нирки дозволяє відслідковувати функціональні зміни трансплантата нирки, а також діагностувати ранні ознаки кризу відторгнення. Своєчасна і повна оцінка гематологічних і біохімічних показників крові, а також фізико-хімічних властивостей і мікроскопічних характеристик сечі суттєво впливає на результати трансплантації.

Метою роботи було вивчення клініко-лабораторних показників ниркового трансплантата для оцінки взаємозв'язку гематологічних показників, хіміко-мікроскопічних показників сечі, особливостей біохімічного складу сироватки при нормальному протіканні післяопераційного періоду.

Матеріал і методи

В дослідження було включено 15 реципієнтів ниркового трансплантата з нормальним перебігом післяопераційного періоду. Трансплантація нирки від живого родичевого донора була виконана в КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В. І. Шаповала» (м. Харків) впродовж двох років спостереження (2016–2018).

Середній вік досліджуваних склав (33,3± 10,42) року в діапазоні від 12 до 46 років. Кількість пацієнтів, які отримували перитонеальний діаліз, склала 13,33% (n=2), гемодіаліз – 26,67% (n = 4), не отримували методів замісної ниркової терапії 60% (n=9). За основним захворюванням, що призвело до розвитку хронічної хвороби нирок, хворі розподілилися наступним чином: гломерулонефрит (n=10) – 66,67%, полікістоз нирок (n=2) – 13,33%, інші (n=3) – 20, 0%.

Для обстеження пацієнтів перед і після родинної трансплантації нирки використовували хіміко-мікроскопічні, біохімічні, серологічні, молекулярно-генетичні методи та виконували пробу на індивідуальну сумісність. Загальні аналізи крові і сечі проводили у відповідності зі стандартними процедурами за допомогою рутинного методу.

Спектр біохімічних досліджень включав визначення наступних показників: загального білка за уніфікованим біуретовим методом, альбуміну уніфікованим методом по реакції з бромкрезоловим зеленим, глобуліну по різниці концентрації загального білка і альбуміну, сечовини за уніфікованим уреазним методом, креатиніну за уніфікованим методом по реакції Яффе, глюкози за уніфікованим гексокіназним методом, білірубіну за уніфікованим методом по реакції з ДМСО (диметилсульфоксид), активності аланінамінотрансферази (К.Ф.2.6.1.2.) за уніфікованим кінетичним методом та оптимізованим оптичним тестом. Концентрацію холестерину встановлювали за уніфікованим ферментативним колориметричним методом, активність лужної фосфатази (К.Ф.3.1.3.1.) – за уніфікованим методом по гідролізу n-нітрофеніл-фосфату, концентрацію сечової кислоти в сироватці – за уніфікованим ензиматичним методом з фосфорновольфрамовим реактивом, вміст заліза – за уніфікованим методом, заснованим на кольоровій реакції з сульфонованим батофенантроліном. Весь спектр біохімічних досліджень виконаний з використанням реагентів фірми «DAC» (Молдова) і «Анализ мед» (Республіка Білорусь) на автоматичному біохімічному аналізаторі «Vitalab Flexor E», виробник Vital Scientific (Нідерланди).

Мікролімфоцитотоксичний тест проводився за основною модифікацією NIH, прийнятою в даний час в більшості лабораторій, що займаються гістотипуванням. У лімфоцитотоксичному тесті використовували лімфоцити периферичної крові: Т-лімфоцити для HLA-A, B, C типування і збагачена В-лімфоцитами суспензія для типування DR-антигенів. Лімфоцити тестуються набором HLA-специфічних алоантитіл, що є поліклональними антисироватками, які вибірково реагують з одним (моноспеціфічні) або одночасно з двома і більше (поліспецифічні) HLA-антигенами.

Проба на індивідуальну сумісність проводилася лімфоцитотоксичним тестом з використанням лімфоцитів донора та сироватки реципієнта (крос-матч) з метою виявлення передіснуючих антитіл для запобігання надгострого відторгнення.

Результати та їх обговорення

У доопераційному періоді у пацієнтів даної групи досліджувані лабораторні параметри не відрізнялися від нормальних значень, за винятком зниженого рівня гемоглобіну та еритроцитів. При дослідженні гематологічних показників (табл. 1) у реципієнтів зі сприятливим перебігом раннього посттрансплантаційного періоду виявлено, що вже на 1-шу добу розвивається нейтрофільний лейкоцитоз, який в 1,7 раза перевищує аналогічний показник до операції. При цьому спостерігається вірогідне ($p < 0,05$) зниження як відсоткового (в 2,18 раза), так і абсолютного (в 1,3 раза)

Таблиця 1. Гематологічні показники у реципієнтів із сприятливим перебігом посттрансплантаційного періоду

Показник	До операції	На 1-шу добу	На 3-тю добу	На 10-ту добу	На 21-шу добу
Лейкоцити, $\cdot 10^9$/л	5,90±1,76	**10,03±2,28#**	**10,10±3,44#**	**7,61±2,58#**	**8,73±2,54#**
Лімфоцити, %	21,80±4,00	**10,00±4,49#**	**11,33±5,86#**	**18,27±4,23#**	21,53±5,11
Лімфоцити, $\cdot 10^9$/л	1,29±0,07	**1,00±0,10#**	1,14±0,20	1,39±0,11	**1,88±0,13#**
СЯН,%	67,13±4,14	**76,64±6,78#**	**76,67±6,99#**	68,93±5,61	66,53±4,82
СЯН, 10^9/л	3,96±0,07	**7,69±0,15#**	7,74±0,24	5,25±0,14	5,81±0,12
ПЯН, %	3,60±1,18	**8,86±4,42#**	**6,47±3,27#**	4,73±2,02	4,07±2,28
ПЯН, 10^9/л	0,21±0,02	**0,89±0,10#**	**0,65±0,11#**	0,36±0,05	0,36±0,06
Моноцити, %	6,50±1,40	**3,60±1,45#**	**4,53±2,20#**	6,20±2,11	6,73±1,75
Моноцити, $\cdot 10^9$/л	0,38±0,02	0,36±0,03	0,46±0,08	**0,47±0,05#**	**0,59±0,04#**
Еозинофіли, %	1,13±0,35	1,07±0,27	1,08±0,28	1,13±0,35	1,21±0,43
Еозинофіли, $\cdot 10^9$/л	0,07±0,01	**0,11±0,01#**	**0,11±0,01#**	0,09±0,01	**0,11±0,01#**
Еритроцити, $\cdot 10^{12}$/л	3,41±0,64	**3,00±0,48#**	2,85±0,42	3,01±0,41	3,33±0,38
Hb, г/л	98,67±18,36	92,53±14,21	85,20±13,68#	92,29±13,11	100,40±12,34
ШОЕ, мм/год	8,50±3,42	**10,17±3,93#**	**12,55±4,52#**	7,27±2,87	7,00±2,67

Примітки: 1. СЯН і ПЯН – сегменто- і паличкоядерні нейтрофіли.
2. # Достовірні відмінності ($p<0,05$) у порівнянні з рівнем до операції.

вмісту лімфоцитів. Даний характер змін також має місце на 3-тю добу після операції.

З 10-ї доби посттрансплантаційного періоду загальний рівень лейкоцитів має тенденцію до зниження в межах нормального діапазону, залишаючись підвищеним в 1,29 раза, за рахунок паличкоядерних і сегментоядерних нейтрофілів, у порівнянні з початковим рівнем до трансплантації. Одночасно зі зростанням нейтрофільозу з 10-ї доби починає підвищуватись абсолютний вміст лімфоцитів і моноцитів, і до кінця терміну спостереження (21-ша доба) абсолютне число лейкоцитів периферичної крові залишається достовірно підвищеним в 1,48 раза в порівнянні з доопераційним рівнем за рахунок збільшення як абсолютної (в 1,3 раза), так і відносної (в 1,2 раза) кількості паличкоядерних нейтрофілів, а також лімфоцитів і моноцитів, залишаючись в межах нормального діапазону фізіологічної норми для даних показників.

Слід зазначити, що відносна кількість еозинофілів у крові протягом усього періоду спостереження значних коливань не зазнала.

Серед лабораторних показників, що характеризують еритропоез, звертає на себе увагу зниження в 1,14 раза кількості еритроцитів на 1-шу добу і гемоглобіну в 1,16 раза на 3-тю добу після трансплантації, що вказує на зниження дихальної функції крові в цей період.

До 21-ї доби рівні гемоглобіну та еритроцитів поверталися до вихідних значень, що спостерігалися до трансплантації нирки (рис. 1).

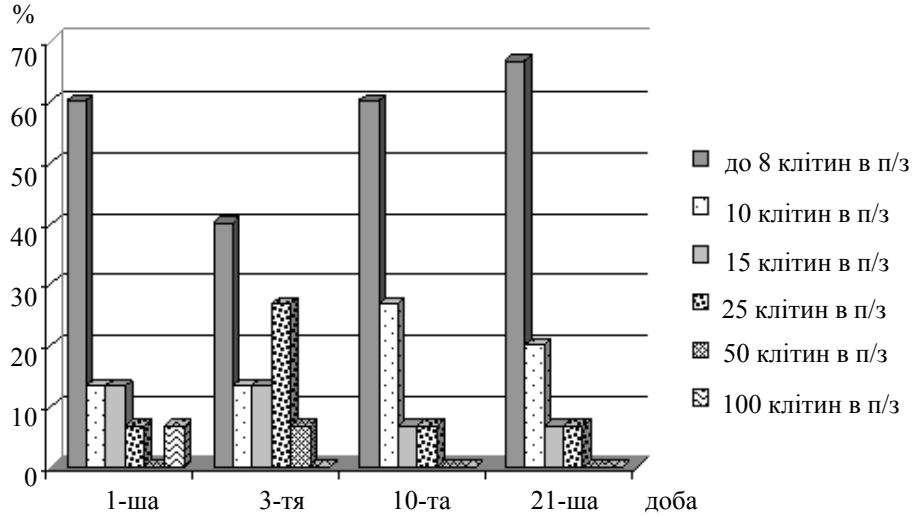


Рис. 1. Гістограма дослідження лейкоцитів в організованому сечовому осаді у реципієнтів з нормальним перебігом посттрансплантаційного періоду

Показники загального аналізу сечі на передопераційному етапі нами не аналізувалися у зв'язку з тим, що у переважної більшості потенційних реципієнтів в цій групі мала місце анурія, і трактування одиничних отриманих результатів не могло бути коректним.

При аналізі добового діурезу в 1-шу добу після трансплантації у всіх досліджуваних хворих спостерігалася поліурія не менше 3000–4000 мл/добу і з питомою вагою (1015±5) г / см^3 (табл. 2).

(26,67%). До кінця терміну спостереження переважна кількість проб містила лейкоцити в низькій концентрації: 10–15 клітин в п/з (по 6,67%).

При дослідженні мікроскопічних препаратів осаду сечі на 1-шу добу після трансплантації в усіх пробах виявлялися еритроцити як змінені, так і незмінені, що можна пояснити операційною травмою (рис. 2).

Як видно із рис. 2, у 33,33% реципієнтів еритроцити виявлялися в кількості 25 в п/з, в

Таблиця 2. Показники загального аналізу сечі

Показник	1-ша доба	3-тя доба	10-та доба	21-ша доба
Білок сечі, г/л	0,13±0,06	**0,09±0,05#**	0,12±0,08	**0,04±0,02#**
Питома вага, г/дм^3	1011,40±1,55	1011,60±2,64	1009,79±2,26	1009,31±3,20
Діурез, мл	6966,33±4321,32	5393,07±2757,07	**3694,33±815,59#**	2830,00±692,96

Примітка. # достовірні відмінності ($p<0,05$) у порівнянні з рівнем на 1-шу добу.

На 1-шу добу після операції у реципієнтів в аналізі сечі відзначалася помірна протеїнурія, яка до 3-ї доби знизилася в 1,44 раза в порівнянні з вихідним рівнем ($p<0,05$), а до кінця спостереження (21-ша доба) виділення білка скоротилося в 3,25 раза ($p <0,05$). Після початку виділення сечі і до кінця терміну спостереження достовірних коливань питомої ваги сечі відзначено не було.

При дослідженні мікроскопічних препаратів осаду сечі на 1-шу добу після трансплантації в 40% проб основним елементом сечового осаду були лейкоцити (рис. 1). На 3-тю добу після операції у більшої частини реципієнтів з лейкоцитурією (26,67%) лейкоцити перебували в концентрації 25 клітин в п/з. На 10-ту добу серед реципієнтів з лейкоцитурією переважали проби, які містили 10 клітин в п/з

20,00% – в кількості 100 в п/з. Подібне співвідношення проб з різним вмістом еритроцитів в п/з зберігалося і на 3-тю добу. До 10-ї доби спостереження картина організованого осаду сечі змінилася. Гематурія зустрічалася у 78,57% реципієнтів, причому в більшості випадків (35,74%) концентрація еритроцитів в сечі склала 5 клітин в п/з. К кінцю терміну спостереження кількість еритроцитів в осаді сечі поступово знижувалась, та до 21-ї доби у більшості пацієнтів (78,5%) мала місце мікрогематурія до 5 клітин в п/з.

Крім показників загального аналізу периферичної крові і хімічного складу сечі, оцінювали динаміку біохімічних тестів у сироватці крові (табл. 3).

Концентрація загального білка в сироватці до 1-ї доби в порівнянні з доопераційним рів-

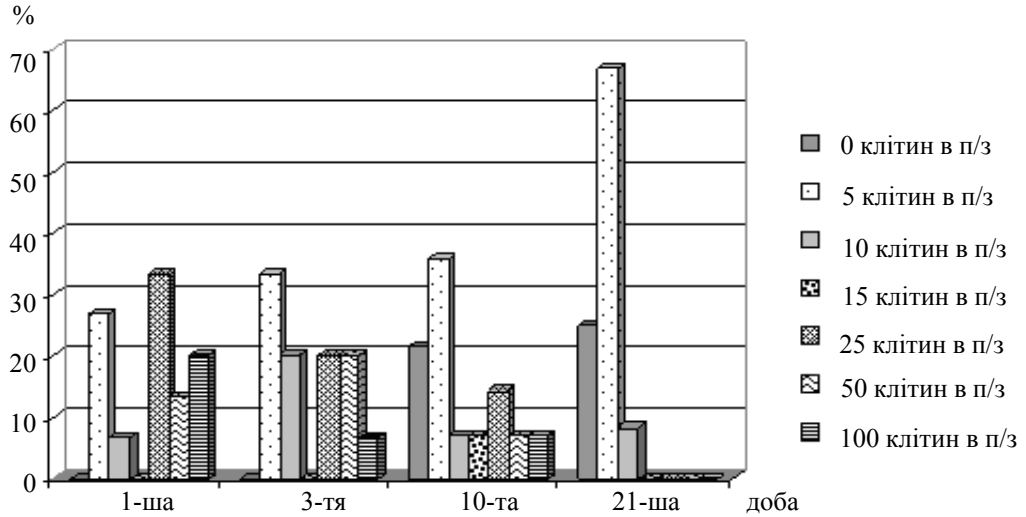


Рис. 2. Гістограма дослідження еритроцитів в організованому сечовому осаді у реципієнтів з нормальним перебігом посттрансплантаційного періоду

Таблиця 3. Динаміка біохімічних показників у реципієнтів з нормальним перебігом посттрансплантаційного періоду

Показник	До операції	На 1-шу добу	На 3-тю добу	На 10-ту добу	На 21-шу добу
Загальний білок, г/л	63,05±8,81	**53,58±4,35#**	**50,96±5,93#**	57,14±6,56	61,22±6,97
Глюкоза, ммоль/л	6,31±4,25	**9,54±4,63#**	**9,46±4,89#**	**7,91±4,90#**	**7,92±6,15#**
Креатинін, мкмоль/л	769,17±316,99	**314,50±138,83#**	**129,99±43,04#**	**118,59±42,76#**	**104,94±22,25#**
Сечовина, ммоль/л	23,81±9,60	**13,81±5,71#**	**8,97±2,17#**	**7,97±3,03#**	**7,11±2,14#**
Загальний білірубін, мкмоль/л	11,37±2,90	**7,19±2,83#**	**7,05±3,080#**	10,42±2,94	13,40±3,30
Прямий білірубін, мкмоль/л	3,19±1,50	3,57±1,93	2,39±1,12	3,01±1,32	3,74±2,55
Непрямий білірубін, мкмоль/л	8,16±2,41	**3,61±2,01#**	**4,58±2,45#**	7,40±2,66	8,86±3,21
АлАТ, Од/л	15,03±8,40	**38,72±16,57#**	**41,65±18,83#**	25,20±13,88	22,76±14,23
Амілаза, Од/л	93,07±40,70	86,47±48,61	**45,81±21,52#**	**62,58±22,35#**	79,27±28,52

Примітка. # достовірні відмінності ($p<0,05$) у порівнянні з рівнем на 1-шу добу.

нем знизилася в 1,24 раза. До трьох діб концентрація загального білка істотно не змінилася, зате починаючи з 10-ї доби достовірно не відрізнялася від значень у доопераційному періоді і була наближена до нижньої межі нормального рівня.

У реципієнтів як на до-, так і на післяопераційному етапі зберігалася підвищеною концентрація глюкози в порівнянні з фізіологічною нормою. До операції рівень глюкози був вищий за фізіологічну норму в 4,95 раза, за період з 1-ї по 3-тю добу – в 1,93 раза, а на 10-ту і 21-шу добу – в 1,60 раза. Очевидно, це пов'язане з парентеральним введенням глюкози реципієнтам протягом посттрансплантаційного періоду, аж до виписки зі стаціонара.

Сироваткові концентрації креатиніну та сечовини є найбільш показовими в оцінці важкості перебігу ниркової недостатності. У всіх досліджуваних до трансплантації вони значно перевищували нормальні значення. Початковий рівень креатиніну в середньому становив (769,17±316,99) мкмоль/л, що більше ніж у 6 разів верхньої межі норми даного показника. При оцінці динаміки зміни концентрації креатиніну сироватки на 1-шу добу посттрансплантаційного періоду отримано зниження в 2 рази ($p<0,05$) у порівнянні з рівнем до операції. В подальшому відбувалося зниження концентрації нормального рівня до 21-ї доби після трансплантації.

Початковий рівень сечовини до операції в середньому становив (23,81±9,60) ммоль/л, що майже в 3 рази вище нормального рівня. В посттрансплантаційному періоді відмічено поступове зниження концентрації сечовини, але динаміка її змін була повільнішою, ніж креатиніну. В 1-шу добу цей показник знизився в середньому на 10 ммоль/л (в 1,5 рази) від початкового рівня. Нормалізація сироваткової концентрації сечовини спостерігалася на 21-шу добу після трансплантації.

Середній показник загального білірубіну, а також його прямої та непрямої фракцій до операції знаходилися в межах нормального діапазону. В 1-шу добу після проведеної трансплантації мало місце достовірне зниження загального білірубіну відносно початкового рівня за рахунок його непрямої фракції. Починаючи з 10-ї доби та до кінця періоду спостереження загальна концентрація білірубіну та його фракцій достовірно не відрізнялася від початкової та знаходилася в межах фізіологічної норми.

Середній рівень амілази у пацієнтів до операції знаходився в межах нормальних значень. Достовірне зниження рівня амілази в 1,99 раза спостерігали на 3-тю добу, після чого на 21-шу добу відбувалося його відновлення до вихідних значень.

Середній рівень калію в сироватці крові до операції знаходився в межах нормального діапазону (табл. 4). При аналізі динаміки змін цього показника після трансплантації було встановлено достовірне зниження його рівня в 1-шу добу з подальшим підвищенням, і починаючи з 10 доби та до кінця періоду спостереження рівень калію достовірно не відрізнявся від початкового.

Початковий рівень натрію також знаходився в діапазоні норми. Подальший аналіз змін його концентрації після трансплантації виявив достовірне підвищення рівня цього електроліту в 1-шу добу з наступним ростом

Таблиця 4. Оцінка електролітного складу сироватки крові у реципієнтів з нормальним перебігом післяопераційного періоду

	До операції	1-ша доба	3-тя доба	10-та доба	21-ша доба
K, ммоль/ л	4,72±0,84	**3,80±0,59#**	**3,41±0,60#**	4,16±0,82	4,23±0,66
Na, ммоль/л	131,60±5,39	**138,80±4,25#**	**136,82±3,56#**	132,03±2,94	133,11±3,44
Ca загальний, ммоль/ л	2,06±0,22	2,23±0,47	2,18±0,45	2,16±0,24	2,31±0,33
Ca іонізований, ммоль/л	1,06±0,17	1,05±0,15	1,05±0,14	1,17±0,07	1,17±0,11

Примітка. # достовірні відмінності ($p<0,05$) у порівнянні з рівнем до операції.

концентрації до початкового рівня к 10-й добі та до кінця періоду спостереження рівень натрію достовірно не відрізнявся від початкового. Виявлені зворотні взаємозв'язки між змінами концентрацій калію та натрію є цілком закономірними та зумовлені їх біохімічним антагонізмом.

У всіх пацієнтів перед трансплантацією мала місце гіпокальціємія, яка є характерним симптомом ниркової недостатності. Протягом усього періоду спостереження гіпокальціємія зберігалася, рівні загального та іонізованого кальцію достовірно не відрізнялися від початкових.

Висновки

Характерними рисами раннього посттрансплантаційного періоду є нейтрофільний лейкоцитоз, що змінюється помірним лімфоцитозом, а також транзиторне підвищення сироваткової концентрації АлАТ починаючи з 1-ї доби з наступним поступовим зниженням до нормального рівня до 21-ї доби. Характер змін біохімічних показників сироватки крові при нормальному протіканні посттрансплантаційного періоду полягає в поступовому зниженні рівнів сечовини, креатиніну та калію з повною нормалізацією їх на 21-шу добу посттрансплантаційного періоду.

Література

1. Хроническая болезнь почек и почечнозаместительная терапия : руководство по нефрологии / под ред. В.Н. Лесового, Н.М. Андоньевой. – Харьков: ХНМУ, 2014. – 216 с.

2. *Лісовий В.М.* Актуальні питання трансплантації нирки : навч. посібник для лікарів-інтернів / В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва. – Харків: ХНМУ, 2013. – 184 с.

3. Клінічна та лабораторна імунологія: національний підручник / за ред. Л.В. Кузнецової, В.Д. Бабаджана, В.М. Фролова. – Київ: ООО «Поліграф +», 2012. – 922 с.

4. Клінічна імунологія та алергологія / за ред. О.М. Біловола, П.Г. Кравчуна, В.Д. Бабаджана, Л.В. Кузнецової. – Харків: Гриф, 2011. – 620 с.

5. Комплексный иммунологический мониторинг в послеоперационном периоде при аллотрансплантации почки в клинике / А.М. Сочнев, Б.А. Шиф, Е.В. Арькова и др. // Иммунология. – 1984. – № 1. – С. 40–46.

6. *Соболева Т.Н.* Оценка результатов общего анализа мочи у больных после аллотрансплантации почки (обзор литературы) / Т.Н. Соболева, А.А. Шамычкова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – № 6. – С. 46–48.

7. *Bach J.F.* The rejection crises in human renal transplantation / J.F. Bach, M. Leski // Rev. Europ. et clin. biol. – 1970. – Vol. 15. – P. 1048–1065.

References

1. Lesovoi V.N., Andonieva N.M. (Eds.) (2014). Hronicheskaia bolezn pochek i pochechnozamestitelnaia terapiia: rukovodstvo po nefrolohii [Chronic kidney disease and renal replacement therapy: a guide to nephrology]. Kharkov: KhNMU, 216 p. [in Russian].

2. Lisovyi V.M., Andonieva N.M. (2013). Aktualni pytannya transplantatsii nyrky: navch. posibnyk dlya likariv-interniv [Topical issues of kidney transplantation: teach. manual for interns]. – Kharkiv: KhNMU, 184 p. [in Ukrainian].

3. Kuznetsova L.V., Babadzhan V.D., Frolov V.M. (Eds.) (2012). Klinichna ta laboratorna imunolohiia: natsionalnyi pidruchnyk [Clinical and laboratory immunology: a national textbook]. Kyiv: OOO «Polihraf +», 922 p. [in Ukrainian].

4. Bilovol O.M., Kravchun P.H., Babadzhan V.D., Kuznetsova L.V. (Eds.) (2011). Klinichna imunolohiia ta alerholohiia [Clinical immunology and allergology]. Kharkiv: Hryf, 620 p. [in Ukrainian].

5. Sochnev A.M., Shif B.A., Arkova Ye.V. et al. (1984). Kompleksnyi immunolohicheskii monitorinh v posleoperatsionnom periode pri allotransplantatsii pochki v klinike [Integrated immunological monitoring in the postoperative period at kidney allotransplantation in the clinic]. *Immunolohiia – Immunology*. 1: 40–46. [in Russian].

6. Soboleva T.N., Shamychkova A.A. (2003). Otsenka rezultatov obshcheho analiza mochi u bolnykh posle allotransplantatsii pochki (obzor literatury) [Evaluation of the results of the general urine analysis in patients after allotransplantation of the kidney (review of literature)]. *Klinicheskaia laboratornaia diahnostika – Clinical laboratory diagnostics*. 6: 46–48. [in Russian].

7. Bach J.F., Leski M. (1970). The rejection crises in human renal transplantation. *Rev. Europ. et clin. biol.* 15: 1048–1065.

В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, Л.С. Колупаева, М.А. Железникова, А.В. Лесовая, С.М. Колупаев

ОСОБЕННОСТИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК, КОТОРЫЕ ПЕРЕНЕСЛИ РОДСТВЕННУЮ ТРАНСПЛАНТАЦИЮ ПОЧКИ ПРИ НОРМАЛЬНОМ ТЕЧЕНИИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА

Изучены клинико-лабораторные показатели 15 реципиентов почечного трансплантата с нормальным течением послеоперационного периода для оценки взаимосвязи гематологических показателей, химико-микроскопических показателей мочи, особенностей биохимического состава сыворотки. Установлено, что характерными особенностями раннего посттрансплантационного периода являются нейтрофильный лейкоцитоз, который сменяется умеренным лимфоцитозом, а также транзиторное повышение сывороточной концентрации АлАТ. Характер изменений биохимических показателей сыворотки крови заключается в постепенном снижении уровней мочевины, креатинина и калия с полной нормализацией их на 21-е сутки посттрансплантационного периода.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, родственная трансплантация почки, посттрансплантационный период, лабораторная диагностика.*

V.M. Lisovyi, N.M. Andonieva, L.S Kolupaieva, M.O. Zhelieznikova, H.V. Lisova, S.M. Kolupaiev

FEATURES OF LABORATORY DIAGNOSTICS AT PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE WHO UNDERWENT RELATED KIDNEY TRANSPLANTATION AT THE NORMAL POSTOPERATIVE PERIOD

Clinical and laboratory indicators of 15 recipients of a renal transplant with the normal course of the postoperative period were studied to assess the relationship between hematological parameters, chemico-microscopic parameters of urine, and the characteristics of the biochemical composition of serum. It has been established that the characteristic features of the early posttransplant period are neutrophilia leukocytosis, which is replaced by mild lymphocytosis, as well as transient increase in serum ALAT concentration. The changes in biochemical parameters of blood serum is a gradual decrease in the levels of urea, creatinine and potassium with their full normalization on the 21st day of the post-transplant period.

Keywords: *chronic kidney disease, related kidney transplantation, posttransplant period, laboratory diagnostics.*

Надійшла до редакції 04.04.18

Контактна інформація

Лісовий Володимир Миколайович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, ректор Харківського національного медичного університету, директор КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Андон'єва Ніна Михайлівна – доктор медичних наук, професор кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету, завідуюча відділенням нефрології і перитонеального діалізу КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Колупаєва Людмила Сергіївна – біолог клініко-діагностичної лабораторії КЗОЗ «Обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Желєзнікова Марина Олександрівна – асистент кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету.

Лісова Ганна Володимирівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник проблемної лабораторії Харківського національного медичного університету.

Колупаєв Сергій Михайлович – кандидат медичних наук, доцент кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61037, м. Харків, просп. Московський, 195.
Тел.: +380577387300.
E-mail: urologcenter@ukr.net.

ВІЙСЬКОВА МЕДИЦИНА

УДК 616-057.36:355.422(477.61/.62)

К.І. Лур'є

Запорізький державний медичний університет

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ – УЧАСНИКІВ АНТИТЕРОРИСТИЧНОЇ ОПЕРАЦІЇ

Найбільшою мірою ведення бойових дій впливає на особистий склад збройних сил, на стан його здоров'я і боєздатність. Під час антитерористичної операції у певної кількості військовослужбовців, окрім бойових поранень, фіксуються соматичні захворювання, виникнення або загострення яких пов'язане з перебуванням в бойових умовах, що, у свою чергу, може впливати на боєздатність військ. Розглянуті деякі питання структури соматичної патології, яка виникла вперше, або загострення хронічних захворювань у військовослужбовців під час локальних бойових дій, з приводу яких вони знаходились на стаціонарному лікуванні. Проаналізована питома вага соматичних захворювань в залежності від віку військовослужбовців – учасників антитерористичної операції.

Ключові слова: *антитерористична операція, соматична патологія, стаціонарне лікування, боєздатність військовослужбовців.*

Вступ

На сьогоднішній день Україна втягнута у збройний конфлікт на власній території, що включає відкриті бойові дії, сепаратизм, інформаційну війну, економічне протистояння на різних рівнях та ін. Найбільше, і це зрозуміло, збройний конфлікт впливає на особистий склад Збройних Сил України, на стан його здоров'я і боєздатність. З іншого боку, на ці ж складові значно впливає стан медичного забезпечення в зоні бойових дій і система лікувально-евакуаційних заходів [1].

Стан системи охорони здоров'я військових в нашій державі, її проблеми й тенденції розвитку неодноразово аналізувались і висвітлювались на службових нарадах і зборах керівного складу медичної служби [2]. Введено в дію Тимчасову настанову з медичної евакуації поранених і хворих у Збройних Силах України на особливий період [3]. Як свідчить історичний досвід, медична допомога військовослужбовцям першочергово надається на полі бою, в подальшому поранені евакуюються до військових закладів охорони здоров'я [4]. Згідно з даними про наслідки збройних конфліктів останніх років щодо тяжкості поранень кількість множинних і поєднаних поранень значно зросла, і це насамперед пов'язане з удосконаленням зброї та зміною тактики ведення бойових дій [3].

Слід зазначити, що під час антитерористичної операції у військовослужбовців, окрім бойових поранень, зареєстровано масові прояви бойового стресу і психічних розладів, зростання кількості соматичних захворювань, захворювань на туберкульоз і вірусні гепатити В та С, що стало підставою для прийняття відповідних організаційних рішень [6]. Отже, в літературі висвітлюється переважно характер бойових травм і поранень [7], а на соматичні захворювання, виникнення або загострення яких пов'язано з перебуванням в бойових умовах, не звертається достатньої уваги, що може впливати на боєздатність військ. У зв'язку з цим виникла потреба у вивченні окремих питань соматичної патології та їх впливу на стан здоров'я та боєздатність військовослужбовців.

© *К.І. Лур'є, 2018.*

Мета дослідження – провести статистичний аналіз і виявити в залежності від віку питому вагу соматичних захворювань військовослужбовців, які були госпіталізовані у Запорізький військовий госпіталь з району проведення антитерористичної операції (АТО).

Матеріал дослідження

Проведено ретроспективний аналіз 279 історій хвороби військовослужбовців – учасників АТО чоловічої статі, віком від 20 до 59 років, середній вік – (39,5±9,9) року, які перебували на стаціонарному лікуванні в Запорізькому військовому госпіталі в 2017 р. Оскільки попередній стан здоров'я військовослужбовців на предмет хронічних соматичних захворювань оцінювався на підставі анамнезу з історії хвороби, врахувати наявність цієї патології до призову в лави Збройних Сил України є некоректним, бо всі вони проходили медичну комісію на придатність до служби, а також медичні огляди в період служби. Хоча факт наявності хронічної соматичної патології на момент призову, а значить і безпосередньо під час виконання обов'язків у зоні АТО, не заперечується.

Всі історії хвороб для зручності обробки даних були розділені на чотири групи в залежності від віку військовослужбовців.

Результати та їх обговорення

Усього проаналізовано 279 історій хвороби. Першу групу склали історії хвороби 73 військовослужбовців віком 20–29 років, середній вік (24,7–3,1) року. Їх аналіз показав, що абсолютну більшість пацієнтів склали особи з патологією опорно-рухового апарату. Так, вперше у 63,2% пацієнтів діагностовано вертеброгенну люмбалгію, вертеброгенну люмбоішіалгію, вертеброгенну цервікобрахіалгію, розповсюджений остеохондроз; 18,4% пацієнтів пройшли курс лікування з приводу вперше виявленої вегетативної дисфункції та астеноневротичного синдрому.

Лікування з приводу загострення хронічних захворювань також пройшли 18,4% військовослужбовців, яких можна поділити на такі групи: 7,8% – з патологією травної системи (загострення хронічного гастриту, гастродуоденіту); 5,3% – з патологією серцево-судинної системи (кардіосклероз, часта шлуночкова екстрасистолія, серцева недостатність I ступеня); 5,3% – з наслідками черепно-мозкової травми, струсу головного мозку, порушенням ліквородинаміки, цефалгічним синдромом, які були отримані в зоні бойових дій (рис. 1).

До 2-ї групи увійшли 80 військовослужбовців віком 30–39 років, середній вік – (34,6–3,2) року. З цієї групи хворих військовослужбовців на стаціонарному лікуванні знаходилось 28,6% з патологією опорно-рухового апарату (вертеброгенна люмбоішіалгія, вертеброгенна цервікокраніалгія, вертеброгенна тораколюмбалгія); 31,0% – з патологією серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба I–II стадії, помірного і високого додаткового ризику); по 9,5% – з патологією травної системи (загострення хронічного гастродуоденіту, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, гастроезофагальна рефлюксна хвороба) і дихальної системи (негоспітальна пневмонія, хронічне обструктивне захворювання легенів); 19,0% склали пацієнти з наслідками черепно-мозкової травми, цефалгічним, вестибулоатактичним, астеноневротичним синдромом, а також із посттравматичною нейропатією ліктьового нерва і компресійно-ішемічною нейропатією променевого нерва з тимчасовим порушенням функції. Отримали лікування з приводу загострення стрептококового імпетиго 2% військовослужбовців 2-ї групи.

Необхідно підкреслити, що найбільш високий відсоток госпіталізації у віці 30–39 років відмічався, на відміну від попер-

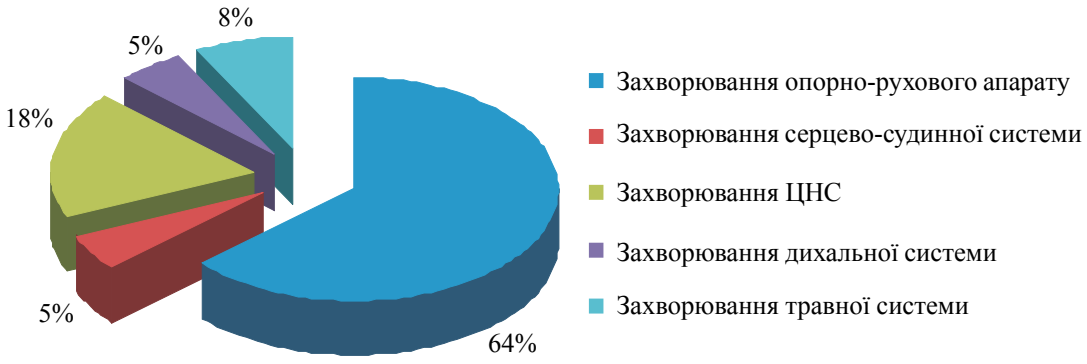


Рис. 1. Питома вага пацієнтів 1-ї вікової групи (20–29 років) за класами хвороб

ньої групи, внаслідок захворювань серцево-судинної системи (а саме гіпертонічної хвороби, діагностованої вперше), крім того, зберігається тенденція високого рівня захворювань опорно-рухового апарату. Було госпіталізовано 19,0% військовослужбовців з наслідками отриманих поранень, що призвели до ураження центральної та периферичної нервової системи (рис. 2).

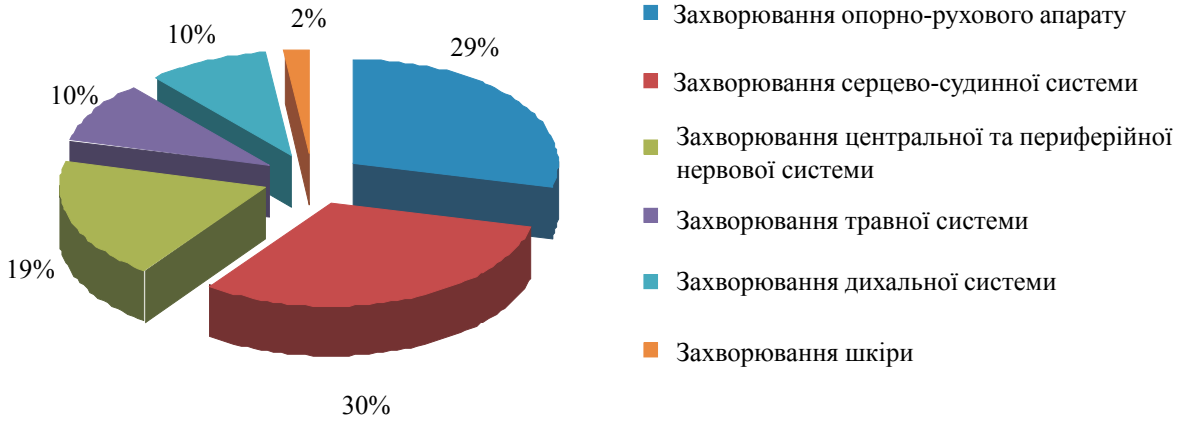


Рис. 2. Питома вага пацієнтів 2-ї вікової групи (30–39 років) за класами хвороб

До 3-ї групи увійшли 67 військовослужбовців 40–49 років, середній вік – (43,9± 2,5) року. Серед них курс лікування з приводу патології серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба II стадії, помірного і високого додаткового ризику) отримували 37,1%; дещо менше (22,9%) було випадків стаціонарного лікування із загостренням захворювань травного тракту (загострення хронічного панкреатиту, гастродуоденіту, виразкової хвороби дванадцятипалої кишки); 8,6% – з наслідками черепно-мозкової травми, отриманої в бойових умовах, з неврологічною симптоматикою, що віддзеркалює важкість стану (з розсіяною мікроочаговою симптоматикою, вестибулоатактичним і цефалгічним синдромами, дисциркуляторною енцефалопатією); 14,3% – з патологією дихальної системи (бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легенів, негоспітальна нижньодольова пневмонія); 17,1% – з патологією опорно-рухового апарату (вертеброгенна цервікобрахіалгія, остеохондроз шийного відділу хребта, вертеброгенна люмбоішіалгія), рис. 3.

До 4-ї групи увійшли 59 пацієнтів військового госпіталю 50–59 років, середній вік – (53,7±2,2) року. Найбільша кількість військовослужбовців цієї вікової категорії (38,7%) проходила стаціонарне лікування з приводу захворювань серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба II стадії, ішемічна хвороба серця, дифузний кардіосклероз, серцева недостатність I стадії); по 15,1% – з патологією центральної та вегетативної нервових систем (дисциркуляторна енцефалопатія II ступеня, судинного та змішаного генезу, з цефалгічним і вестибулоатактичним синдромом), опорно-рухового апарату (деформуючий остеоартроз колінних суглобів, вертеброгенна цервікобра-

Рис. 3. Питома вага пацієнтів 3-ї вікової групи (40–49 років) за класами хвороб

хіалгія, вертеброгенна люмбоішіалгія) і дихальної системи (хронічне обструктивне захворювання легенів з незначним порушенням функції дихання); 16,0% – з патологією травної системи (загострення хронічного гастродуоденіту, хронічного панкреатиту), рис. 4.

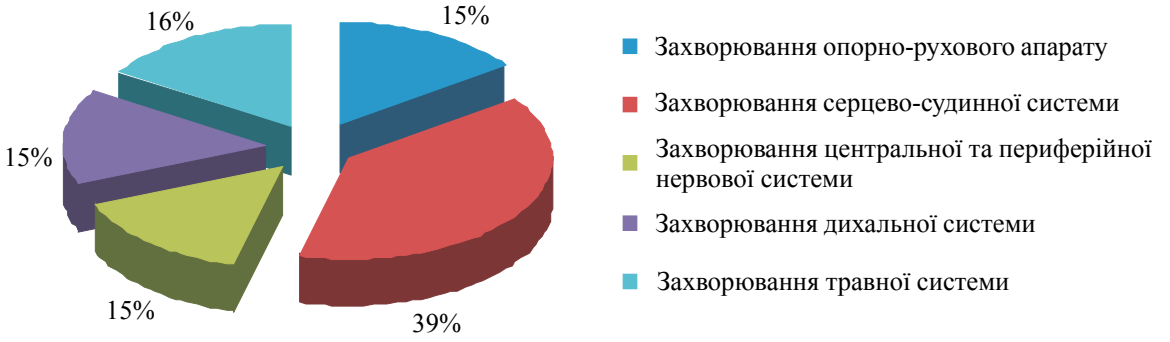


Рис. 4. Питома вага пацієнтів 4-ї вікової групи (50–59 років) за класами хвороб

Усі 279 пацієнтів отримували комплексне лікування, до складу якого входили медикаментозна терапія, апаратна фізіотерапія (магнітотерапія, фонофорез, ампліпульс-терапія, ультразвук, діадинамотерапія, інгаляції), масаж, за показаннями.

Сучасні бойові дії, як правило, супроводжуються підвищеним стресогенним впливом на психіку військовослужбовців, тому слід відмітити, що незалежно від віку та захворювання, яке стало причиною госпіталізації, всі вони також отримали консультацію психіатра та психолога, що включали збір скарг, анамнезу та психологічне тестування, і, за наявністю показань, їм призначалась психокорекція.

До військової служби після проведеного лікування було повернено 263 (94,2%) військовослужбовця без зміни категорії придатності, 16 (5,8%) військовослужбовців за станом здоров'я визнані непридатними до військової служби.

Проведений нами ретроспективний аналіз історій хвороб дозволив зробити наступні **висновки.**

1. Існує певна кількість військовослужбовців з району проведення антитерористичної операції, які потребують стаціонарного лікування не тільки у зв'язку з отриманими пораненнями, а й з приводу виникнення або загострення соматичних захворювань.

2. Спостерігається певна тенденція, яка свідчить, що військовослужбовці віком 20–29 років потребують лікування переважно з приводу захворювань опорно-рухового апарату (63,2%), які виникли вперше. Це можна пояснити недостатнім рівнем фізичної підготовки, з одного боку, та постійним фізичним і психічним напруженням, з іншого. В подальшому, з віком, патологія опорно-рухового апарату потребує лікування у меншого відсотка пацієнтів, а саме у пацієнтів 2-ї групи – 28,6%, 3-ї – 17,1% і 4-ї – 16,1%.

3. Спостерігається високий відсоток пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи віком 30–59 років – від 31,0 до 38,7%.

4. Частіше загострення хронічних захворювань травної, дихальної та нервової систем пов'язане з багатьма факторами: нерегулярним прийомом ліків, відсутністю режиму харчування, постійним фізичним і психологічним напруженням, несприятливими умовами існування та факторами бойової обстановки в зоні проведення АТО.

5. Несвоєчасне надання медичної допомоги цій категорії військовослужбовців у подальшому може змінити їх придатність до служби, що може позначитися на бойовій спроможності військових підрозділів.

Перспективи подальших досліджень полягають у більш детальному вивченні структури і динаміки соматичної захворюваності військовослужбовців, які беруть участь в АТО.

Література

1. *Савицький В.Л.* Медичне забезпечення Збройних сил України в антитерористичній операції: досвід та напрямки його удосконалення / В.Л. Савицький, В.П. Майданюк, О.М. Власенко // Військова медицина України. – 2015. – № 1. – С. 5–11.

2. Сучасні підходи до побудови системи лікувально-евакуаційних заходів як основи медичного забезпечення військ в особливий період // В.Я. Білий, А.В. Верба, М.І. Бадюк та ін. // Наука і оборона. – 2016. – № 2. – С. 34–41.

3. Тимчасова настанова з медичної евакуації поранених і хворих у Збройних Силах України на особливий період / Затверджена Наказом Генерального штабу Збройних Сил України від 02.03.16 № 90. – К., 2016. – 60 с.

4. *Бадюк М.І.* Оптимізація медичної допомоги у військових підрозділах і частинах тактичного рівня Збройних Сил України у сучасних умовах / М.І. Бадюк, І.К. Середа, О.О. Микита // Україна. Здоров'я нації. – 2016. – № 4/1 (41). – С. 13–18.

5. *Верба А.В.* Удосконалення надання медичної допомоги в бойових умовах: дистанційний моніторинг боєздатності сучасного бійця / А.В. Верба // Військова медицина України. – 2014. – № 2–3. – С. 5–12.

6. *Жаховський В.О.* Медичне забезпечення антитерористичної операції: стан, проблеми та напрями удосконалення / В.О. Жаховський, В.Г. Лівінський, М.В. Кудренко // Україна. Здоров'я нації. – К., 2015. – Вип. 2 (34). – С. 7–12.

7. Аналіз медико-санітарних наслідків військових дій під час проведення сучасних контртерористичних операцій / С.О. Гур'єв, П.В. Танасієнко, Н.В. Гуселетова, О.О. Мостипан // Екстрена медицина від науки до практики. – 2014. – № 4. – С. 3–8.

References

1. Savytskyi V.L., Maidaniuk V.P., Vlasenko O.M. (2015). Medychne zabezpechennia Zbroinykh Syl Ukrainy v antyterorystychnii operatsii: dosvid ta napriamky ioho udoskonalennia [Medical support of the armed forces of Ukraine in anti-terrorist operation: experience and directions of its improvement]. *Viiskova medytsyna Ukrainy – Military Medicine of Ukraine*. 1: 5–11. [in Ukrainian].

2. Bilyi V.Ya., Verba A.V., Badiuk M.I., Zhakhovskyi V.O., Livinskyi V.H. (2016). Suchasni pidkhody do pobudovy systemy likuvalno-evakuatsiinykh zakhodiv iak osnovy medychnoho zabezpechennia viisk v osoblyvyi period [Modern approaches to the construction of a system of medical and evacuation measures as the basis of medical support for troops in a special period]. *Nauka i oborona – Science and defense.* 2: 34–41. [in Ukrainian].

3. Tymchasova nastanova z medychnoi evakuatsii poranenykh i khvorykh u Zbroinykh Sylakh Ukrainy na osoblyvyi period [Temporary guidance on medical evacuation of wounded and sick in the Armed Forces of Ukraine for a special period] (2016). *Approved by order of the General Staff of the Armed Forces of Ukraine 02.03.16 № 90.* K.: 60 p.[in Ukrainian].

4. Badiuk M.I., Sereda I.K., Mykyta O.O. (2016). Optymizatsiia medychnoii dopomohy u viiskovykh pidrozdilakh i chastynakh taktychnoho rivnia Zbroynykh Syl Ukrainy u suchasnykh umovakh [Optimization of medical care in military units and parts of the tactical level of the Armed Forces of Ukraine in modern conditions]. *Ukraina. Zdorov'ya natsiyi – Ukrain. The health of the nation.* 4/1 (41): 13–18. [in Ukrainian].

5. *Verba A.V.* (2014). Udoskonalennia nadannia medychnoi dopomohy v boiovykh umovakh: dystantsiinyi monitorynh boiezdatnosti suchasnoho biitsia [Improving the provision of medical care in combat conditions: remote monitoring of the combat capability of a modern soldier]. *Viiskova medytsyna Ukrainy – Military medicine of Ukraine.* 2–3: 5–12. [in Ukrainian].

6. Zhakhovskyi V.O., Livinskyi V.H., Kudrenko M.V. (2015). Medychne zabezpechennia antyterorystychnoi operatsii: stan, problemy ta napriamy udoskonalennia [Medical support of antiterrorist operation: state, problems and directions of perfection]. *Ukraina. Zdorov'ya natsii – Ukrain. The health of the nation*. 2 (34): 7–12. [in Ukrainian].

7. Huriev S.O., Tanasienko P.V., Huseletova N.V., Mostipan O.O. (2014). Analiz medyko-sanitarnykh naslidkiv viiskovykh dii pid chas provedennia suchasnykh kontrterorystychnykh operatsii [Analysis of medical and sanitary consequences of military operations during modern counterterrorist operations]. *Ekstrena medytsyna vid nauky do praktyky – Emergency medicine from science to practice.* 4: 3–8. [in Ukrainian].

К.И. Лурье

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ ВОЕННОСЛУЖАЩИХ – УЧАСТНИКОВ АНТИТЕРРОРИСТИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

Более всего ведение боевых действий влияет на личный состав вооруженных сил, состояние его здоровья и боеспособность. У части военнослужащих – участников антитеррористической операции, кроме боевых ранений, выявляются соматические заболевания, возникновение или обострение которых связано с пребыванием в боевых условиях, что в свою очередь может влиять на боеспособность войск. Нами рассмотрены некоторые вопросы структуры соматической патологии, возникшей впервые или же проявившейся в виде обострения хронических заболеваний у военнослужащих – участников локальных боевых действий, которые проходили стационарное лечение в госпитале. Проанализирован удельный вес соматических заболеваний в зависимости от возраста военнослужащих – участников АТО.

Ключевые слова: *антитеррористическая операция, соматическая патология, стационарное лечение, боеспособность военнослужащих.*

K.I. Lurie

PECULIARITIES OF THE SOMATIC PATHOLOGY STRUCTURE OF MILITARY SERVANTS – PARTICIPANTS OF THE ANTITERRORIST OPERATION

Obviously, most of all the conduct of military operations affects the military personnel, the state of their health and combat capability. Moreover, the attention is drawn to the fact that during the anti-terrorist operation, except wounding, there is a certain number of military servants who have somatic diseases, the emergence or exacerbation of which is associated with being in combat conditions, which in turn may affect the combat capability of the troops. The article tells about some issues of inpatient treatment of military personnel during local military operations in terms of the occurrence of somatic pathology or exacerbation of chronic diseases. It is also held the specific analysis of somatic diseases depending on the age of military servants – participants of the antiterrorist operation.

Keywords: *antiterrorist operation, somatic pathology, inpatient treatment, combat capability of military servants.*

Надійшла до редакції 13.03.18

Контактна інформація

Лур'є Костянтин Ігорович – кандидат медичних наук, доцент кафедри медицини катастроф, військової медицини, анестезіології та інтенсивної терапії Запорізького державного медичного університету.

Адреса: Україна, 69035, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26.

Тел.: +380612398485.

E-mail: lurieki67@gmail.com.

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-007.21-085.461-085.454.1-003.96

О.В. Мовчан

Харківський національний медичний університет

КЛІНІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ КРЕМУ ДЛЯ ФІКСАЦІЇ ПОВНИХ ЗНІМНИХ ПЛАСТИНКОВИХ ПРОТЕЗІВ

В статті відображено, що однією з актуальних проблем ортопедичної стоматології є підвищення функціональної ефективності знімних протезів і профілактика атрофічних змін опорних тканин протезного ложа шляхом удосконалення методів виготовлення протезів. Вирішення цієї проблеми знаходиться в прямій залежності від конкретних клінічних умов. При названих клінічних умовах ложа базис протеза повинен бути диференційованим, тобто відповідний шар адгезивного матеріалу повинен відновлювати амортизаційні властивості тонкого слизового шару з малою піддатливістю, причому неодмінною умовою є розвантаження зон, схильних до атрофічних процесів, і навантаження ділянок, стійких до атрофії. При цьому в процесі адаптації пацієнтів до протезів з використанням адгезивного крему «Стомафікс 1» у проміжок до трьох діб, а також при проведенні вимірювання значень жувального тиску, жувальної ефективності пацієнт не пред'являв скарг на больові відчуття або виражений дискомфорт.
Ключові слова: *повні знімні протези, адгезивний матеріал, фіксація протезів, жувальна ефективність, атрофія альвеолярного відростка.*

Вступ

Однією з актуальних проблем ортопедичної стоматології є підвищення функціональної ефективності знімних протезів і профілактика атрофічних змін опорних тканин протезного ложа шляхом удосконалення методів виготовлення протезів. Вирішення цієї проблеми знаходиться в прямій залежності від конкретних клінічних умов [1]. Виражені кісткові виступи, покриті тонкою слизовою оболонкою, наявність зон з великою різницею в ступені податливості, гострий альвеолярний гребінь та інші анатомо-фізіологічні й топографічні особливості беззубих ділянок викликають труднощі при користуванні знімними протезами [2]. При названих клінічних умовах ложа базис протеза повинен бути диференційованим, тобто відповідний шар адгезивного матеріалу повинен відновлювати амортизаційні властивості тонкого слизового шару з малою податливістю, причому неодмінною умовою є розвантаження зон, схильних до атрофічних процесів, і навантаження ділянок, стійких до атрофії [3].

Традиційні знімні пластинкові протези будуть лише тоді відповідати всім поставленим вимогам, якщо вони виготовлені з обліком всіх анатомо-фізіологічних особливостей порожнини рота пацієнта. Зазвичай виготовити «ідеальний» знімний протез дуже складно, а іноді й неможливо, бо ряд фізіологічних і патологічних процесів, що виникають при втраті зубів, приводить до численних змін у тканинах ротової порожнини та їхнього рельєфу [4].

Підвищення функціональної ефективності повних знімних протезів, поліпшення адаптації пацієнтів до них можна забезпечити шляхом клінічних диференційних досліджень: ступеня фіксації, стабілізації під час функції жування, рівномірної передачі жувального тиску на підлеглі тканини, а саме від конструкційних особливостей знімних про-

© *О.В. Мовчан, 2018*

тезів [4, 5]. Прикладом впливу надмірного навантаження на альвеолярний відросток є атрофія його під базисом знімного пластинчастого протеза, що застосовується для усунення вторинних деформацій, пов'язаних з вертикальним зубоальвеолярним подовженням. При правильному розподілі жувального тиску, переданого базисом протеза на протезне ложе, атрофія альвеолярних відростків протікає значно повільніше, а іноді і зовсім не спостерігається [6]. В клінічній практиці більшість знімних протезів виготовляється з жорстким, рідше з двошаровим базисом, що обумовлено простотою виготовлення та меншою собівартістю [2]. Але ці конструкції не завжди в змозі забезпечити позитивні результати лікування, особливо при несприятливих анатомо-топографічних умовах протезного ложа [1]. Тому виникла необхідність використання адгезивних матеріалів для підвищення фіксації повних знімних протезів з перших днів їх накладання, що дозволить вирішити проблему достатньої фіксації протеза та співвідношення базису з тканинами протезного ложа в процесі адаптації та довготривалого користування [7].

При вирішенні проблеми фіксації та стабілізації знімного протеза на тканинах протезного ложа в знімному протезуванні не завжди враховується сприйняття адгезивного засобу пацієнтом, а також взаємодія таких чинників, як «протез-адгезив», «адгезив-слизова оболонка порожнини рота», «адгезив-мікрофлора порожнини рота», тобто біобезпечність адгезивної композиції [8].

До теперішнього часу немає досконалого методу ортопедичного лікування, який би надавав гарантовану фіксацію протезу на беззубій нижній щелепі, особливо у випадках її різкої атрофії чи інших численних змін рельєфу слизової оболонки порожнини рота. Сила адгезії, яка виникає між базисом протеза і слизовою оболонкою протезного ложа внаслідок ротової рідини, не завжди достатня для повноцінної фіксації, а тим більше для стабілізації повних знімних протезів, внаслідок чого погіршується їхня функціональна цінність [9]. Використання адгезивних засобів істотно підвищує ефективність фіксації та стабілізації повних пластинкових протезів за несприятливих анатомо-топографічних умов жувального апарату. Адгезивні композиції прості у вживанні. Вони підвищують функціональну цінність не лише знов виготовлених, але і старих протезів, зменшують зсув протеза з протезного ложа, попадання їжі під протез, тому використання протеза стає комфортнішим [5].

При дослідженні пацієнтів з однією або обома беззубими щелепами на базі кафедри ортопедичної стоматології Університетського стоматологічного центру Харківського національного медичного університету отримані показники стану слизової оболонки розподілено на типи беззубих щелеп та зібрані статистичні дані при застосуванні фіксуючого адгезивного крему «Стомафікс 1».

Мета дослідження – оцінювання ефективності використання фіксаційного адгезивного матеріалу при повному знімному протезуванні завдяки розподілу беззубих щелеп на типи за класифікаціями Шредера та Келлєра, з урахуванням ступеня атрофії кісткової основи альвеолярних відростків і слизової оболонки, виявлення та облік несприятливих факторів для фіксації і стабілізації протезів з використанням фіксуючого адгезивного крему «Стомафікс 1».

Матеріал і методи

Для створення диференційного розподілу жувального тиску через базиси протезів на тканини протезних лож застосовували клініко-технологічні прийоми, а саме було використано спеціальний прилад, сконструйований Л.О. Луговою та О.С. Згонником [6]. Визначення піддатливості слизової оболонки протезного ложа проведено у всіх пацієнтів з беззубими щелепами до моменту отримання функціонального відбитку. Визначено податливість у ділянці вестибулярного і орального скатів альвеолярних відростків, їх гребеня, а також переднього, середнього і заднього відділів піднебіння, а кількість вимірювань зведено до 6 на верхній і 7 на нижній щелепах.

Для встановлення статусу пацієнтів з повною відсутністю зубів на одній або обох щелепах обстежено і виконано протезування 66 осіб (43 жінки та 23 чоловіки) у віці від 50 до 75 років. Обстежені звернулися за ортопедичною допомогою зі скаргами на порушення жування і мови, косметичні незручності, неможливість користування раніше виготовленими протезами. На час збору анамнезу було встановлено, що 45 пацієнтів вже користувалися повними знімними протезами та із-за виникнення ускладнень, таких як різке погіршення фіксації протезів (36 пацієнтів), поломка протезів (5 пацієнтів), стирання штучних зубів на протезах (4 пацієнти), від-

дали перевагу відмові від такого виду заміщення зубних рядів. Усіх інших пацієнтів виготовлені протези влаштовували, як щойно зроблені, так і ті, що використовувалися багато років. Усі ці пацієнти не використовували адгезивних засобів для покращення фіксації повних знімних протезів.

Диференційну податливість слизової оболонки в різних зонах протезного ложа пацієнтів з повною адентією на обох чи на одній з щелеп враховували за класифікацією Супплі. За показниками атрофії альвеолярного відростка згідно класифікаціям Шредера і Келлєра створили дві клінічні групи пацієнтів: до 1-ї увійшли пацієнти, які користувалися повними знімними протезами, до 2-ї – пацієнти, які протезувалися лише незнімними конструкціями. При цьому для покращення адаптації та фіксації повних знімних протезів пацієнти досліджуваних груп використовували адгезивний крем «Стомафікс 1».

Результати

Завдяки спеціальному приладу [6] було досліджено 66 пацієнтів (43 жінки та 23 чоловіки) з повною адентією на обох чи на одній з щелеп. На верхній та нижній беззубих щелепах переважно був відмічений 2-й клас слизової оболонки за Супплі: (53,6±9,4) та (58,3±9,1)% відповідно. На нижніх щелепах у (29,2±9,3)% пацієнтів діагностовано 4-й клас слизової оболонки, тоді як на верхніх щелепах серед даної групи пацієнтів ознак 4-го класу не було виявлено. Доля пацієнтів, що мали верхні беззубі щелепи з 3-м класом слизової оболонки (32,1±8,8)% протезного ложа, переважала аналогічний показник на нижній беззубій щелепі – (12,5±6,3)%.

У незначній кількості [(14,3±6,6) %] нами був зафіксований 1-й клас слизової оболонки у пацієнтів з беззубими верхніми щелепами при його відсутності у пацієнтів з нижньою беззубою щелепою. Такий розподіл беззубих щелеп з наявністю протезного ложа за класифікацією Супплі обумовив необхідність компенсувати незначну піддатливість слизової оболонки протезного ложа у визначених зонах при встановленні знімних протезів з використанням крему для фіксації. У випадках помірної податливості слизової оболонки рішення про використання крему для фіксації було обґрунтовано шляхом урахування індивідуальної чутливості тканин протезного ложа пацієнтів до механічного навантаження.

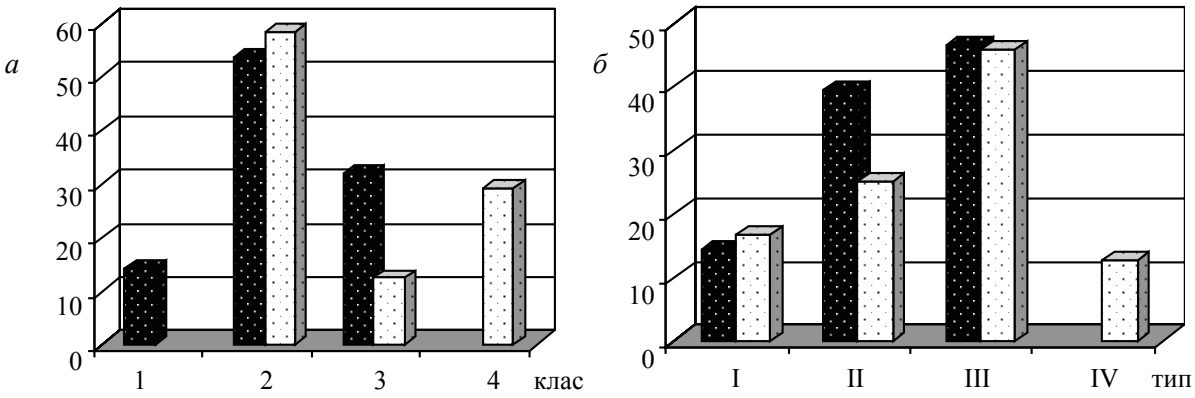
За показниками атрофії альвеолярного відростка беззубих верхніх щелеп відстані вершини альвеолярного відростка від місць прикріплення тяжів і вуздечок, висоти піднебіння за Шредером переважна їх більшість (46,4±9,4)% була III типу, дещо менше – II типу – (14,3+6,6)%. Беззубі нижні щелепи класифікувались згідно з класифікацією Келлєра. Переважну більшість серед пролікованих займають беззубі нижні щелепи III та II типів, а саме (45,8±9,2) та (25,0±7,8)% відповідно. Доля I та IV типів склала (16,7±6,7) та (12,5± 5,8)% (таблиця та рисунок).

У випадках атрофії альвеолярного відростка застосування фіксуючого крему у пролікованих пацієнтів було обґрунтовано за ступенем виразності кісткових утворень у межах протезного ложа: щелепно-під'язичної лінії, кісткових виступів, екзостозів, торуса та бугрів верхньої щелепи.

В якості прикладу лікування пацієнтів із повною адентією знімними конструкціями зубних протезів з використанням фіксуючого крему «Стомафікс 1» наводимо витяг із амбулаторної картки № 12274 пацієнта Н., 1945

Показники стану слизової оболонки та типу беззубих щелеп

Показник		Верхня щелепа (за Шредером)		Нижня щелепа (за Келлєром)		Всього	
		n	(M±m), %	n	(M±m), %	n	(M±m), %
Клас слизової оболонки протезного ложа за Супплі	1-й	8	14,3±6,6	–	–	8	7,7±3,7
	2-й	25	53,6±9,4	24	58,3±9,1	49	55,8±6,9
	3-й	13	32,1±8,8	9	12,5±6,3	22	23,1±5,8
	4-й	–	–	14	29,2±9,3	14	13,5±4,7
Тип беззубих щелеп	I	8	14,3±6,6	8	16,7±6,7	–	–
	II	21	39,3±9,2	12	25,0±7,8	–	–
	III	23	46,4±9,4	21	45,8±9,2	–	–
	IV	–	–	6	12,5±5,8	–	–
Всього		28	100	24	100	52	100



Розподіл пролікованих пацієнтів із повною адентією за показниками стану слизової оболонки та типами беззубих щелеп

року народження, що звернувся в клініку ортопедичної стоматології. Діагноз: беззуба верхня щелепа III типу за Шредером, слизова оболонка 2-го класу за Супплі; беззуба нижня щелепа II типу за Келлєром, слизова оболонка 2-го класу за Супплі, втрата жувальної ефективності 100% за Агаповим. Пацієнту були виготовлені повні знімні пластинкові протези на верхню та нижню щелепи, для чого були отримані повні анатомічні відбитки з верхньої та нижньої щелеп альгінатним відбитковим матеріалом, проведено вимірювання піддатливості слизової оболонки у визначених зонах протезного ложа. Найменша піддатливість була виявлена на оральних скатах альвеолярного відростка на верхній щелепі (0,39 мм) та в зоні піднебінного шва (0,20 мм). На нижній щелепі мінімальною була піддатливість гребеня альвеолярного відростка (0,42 мм). На протезні ложа верхньої та нижньої щелеп були припасовані індивідуальні ложки-базиси , визначено центральне співвідношення щелеп, отримано функціональний відбиток з протезних лож верхньої та нижньої щелеп під силою жувального тиску. Заміну воску на пластмасу виконано компресійним методом. Після повної полімеризації акрилового матеріалу проведено дезінфекцію протеза та його фінішну обробку.

При оцінюванні функціональної ефективності лікування даного пацієнта встановлено, що жувальний тиск у фронтальній ділянці протезного ложа складає 3,05 кг, у правій та лівій бокових – 5,31 та 3,76 кг відповідно, що перевищує показники жувального тиску до використання фіксуючого крему на 5,2% у фронтальній ділянці, на 50,4% у лівій боковій та на 43,9% у правій боковій ділянці.

При цьому в процесі адаптації пацієнтів до протезів з використанням адгезивного крему «Стомафікс 1» у проміжок до трьох діб, а також при проведенні вимірювання значень жувального тиску, жувальної ефективності пацієнт не пред'являв скарг на больові відчуття або виражений дискомфорт.

Висновки

Розподіл типів беззубих щелеп за класифікаціями обумовив компенсування значної атрофії кістки альвеолярного відростка завдяки застосуванню крему для фіксації, що сприяє підвищенню жувальної ефективності та профілактики подальшої атрофії пацієнтів, які використовують повні знімні протези вперше та повторно.

За допомогою адгезивних засобів можна досягти високих показників фіксації та стабілізації протеза: результат видно відразу після їх застосування, що призводить до виникнення позитивної суб'єктивної оцінки протезування самим пацієнтом, забезпечує психологічний комфорт при розмові та прийомі їжі.

При використанні адгезивних препаратів прискорюється процес адаптації. Отже, застосування адгезивних препаратів видається доцільним і, безумовно, перспективним для практичного використання, бо поліпшує фіксацію знімних протезів і пришвидшує адаптацію до них.

«Стомафікс 1» АТ «Стома» рекомендований в клініці ортопедичної стоматології.

Література

1. *Чорний Л.Я.* Покращення фіксації протезу при повній відсутності зубів на верхній щелепі / Л.Я. Чорний, Н.В. Кричка, І.В. Янішен // Вісник стоматології. – 1997. – № 3. – С. 441–442.

2. *Лабунец В.А.* Клинические сочетания съемных зубных протезов / В.А. Лабунец, Т.В. Диева // Актуальні проблеми ортопедичної стоматології та ортодонтії : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції, 11–18 трав., 2000 р. – Полтава. – Вип. 2. – С. 15–27.

3. *Чулак Л.Д.* Вплив комплексу лікувально-профілактичних заходів на стан альвеолярних відростків щелеп у ортопедичних хворих / Л.Д. Чулак, В.В. Могилевський // Одеський медичний журнал. – 2000. – № 2. – С. 70–72.

4. *Голик В.П.* Изучение клинической эффективности применения кремов для фиксации съемных пластиночных протезов / В.П. Голик, И.В. Янишен, С.О. Фадеева / Инновационные технологии в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии : Материалы международной научно-практической конференции. – Харьков, 2009. – С. 266.

5. *Ступницький Р.М.* Особливості будови нижньої щелепи у беззубих ділянках при повній і частковій відсутності зубів / Р.М. Ступницький, О.Я. Стиранівська. – Львів: ЛНМУ ім. Данила Галицького, 2010. – С. 7–13.

6. Деклараційний патент на корисну модель 14066 Україна, МПК A 61B 5/0 245 (2006.1). Пристрій для вимірювання податливості слизової оболонки ротової порожнини / Л.О. Лугова, О.С. Згонник. – № 2004021382; заявл. 23.01.06.; опубл. 15.05.06. Бюл. № 5.

7. *Макаров Ю.П.* Розміри та взаємовідносини беззубих щелеп у геронтологічних пацієнтів / Ю.П. Макаров // Український науковий медичний молодіжний журнал. – 2005. – № 4. – С. 58–61.

8. *Леонтьев В.К.* Социальная стоматология на современном этапе / В.К. Леонтьев, Ю.В. Шиленко // Стоматология. – 1999. – № 1. – С. 5–11.

9. *Кицул И.С.* Изучение потребности населения в ортопедической стоматологической помощи / И.С. Кицул // Проблемы социальной гигиены, организации здравоохранения и истории медицины. – Иркутск, 2007. – № 33. – С. 27–29.

References

1. Chornyi L.Ia., Krychka N.V., Yanishen I.V. (1997). Pokrashchennia fiksatsii protezu pry povnii vidsutnosti zubiv na verkhnii shchelepi [Improvement of prosthesis fixation with complete absence of teeth on the upper jaw]. *Visnyk stomatolohii – Herald of Dentistry.* 3: 441–442. [in Ukrainian]

2. Labunets V.A., Dieva T.V. (2000). Klinicheskie sochetaniia siomnykh zubnykh protezov [Clinical combinations of removable dentures]. *Aktualni problemy ortopedychnoii stomatolohii ta ortodontii: Materialy Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsii – Actual problems of orthopedic dentistry and orthodontics: materials of the All-Ukrainian scientific and practical conference*, 11–18 trav. Poltava. 2: 15–27. [in Russian].

3. Chulak L.D., Mohylevskyi V.V. (2000). Vplyv kompleksu likuvalno-profilaktychnykh zakhodiv na stan alveoliarnykh vidrostkiv shchelep u ortopedychnykh khvorykh [Influence of the complex of medical and preventive measures on the state of the alveolar processes of the jaws in orthopedic patients]. *Odeskyi medychnyi zhurnal – Odessa Medical Journal*. 2: 70–72. [in Ukrainian].

4. Holyk V.P., Yanyshen I.V., Fadeeva S.O. (2009). Izuchenye klinicheskoi effektivnosti prymeneniia kremov dlia fiksatsii siemnykh plastinochnykh protezov [Study of the clinical effectiveness of applying creams to fix removable plastic prostheses] *Innovatsionnyie tekhnolohii v stomatolohii i cheliustno-litsevoi khirurhii: materialy mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii – Innovative technologies in dentistry and maxillofacial surgery: Materials of the international scientific and practical conference*. Kharkov, 266 pp. [in Russian].

5. Stupnytskyi R.M., Styranivska O.Ya. (2010). Osoblybosti budovy nyzhnoi shchelepy u bezzubykh diliankakh pry povnii i chastkovii vidsutnosti zubiv [Features of the structure of the mandible in the toothless areas with complete and partial absence of teeth]. Lviv: LNMU im. Danyla Halytskoho, 7–13. [in Ukrainian].

6. Deklaratsiinyi patent na korysnu model 14066 Ukraina, MPK A 61V 5/0 245 (2006.1). Prystrii dlia vymiriuvannia podatlyvosti slyzovoi obolonky rotovoi porozhnyny [A device for measuring the compliance of the oral mucosal mucosa] / L.O. Luhova, O.S. Zghonnyk. – № 2004021382; zaiavl. 23.01.06.; opubl. 15.05.06. Biul. № 5. [in Ukrainian].

7. Makarov Yu.P. (2005). Rozmiry ta vzaiemovidnosyny bezzubykh shchelep u herontolohichnykh patsiientiv [Dimensions and interactions of tooth-jaws in gerontologic patients]. *Ukrainskyi naukovyi medychnyi molodizhnyi zhurnal – Ukrainian scientific medical youth journal.* 4: 58–61. [in Ukrainian].

8. Leontiev V.K., Shylenko Yu.V. (1999). Sotsialnaia stomatolohiia na sovremennom etape [Social stomatology at the present stage]. *Stomatolohiia – Stomatology.* 1: 5–11. [in Russian].

9. Kytsul I.S. (2007). Izuchenie potrebnosti naseleniia v ortopedicheskoi stomatolohicheskoi pomoshchi [Studying the population's need for orthopedic dental care]. *Problemy sotsialnoi hihieny, orhanizatsii zdravookhraneniia i istorii meditsiny – Problems of social hygiene, the organization of public health and the history of medicine*. Irkutsk: 27–29. [in Russian].

О.В. Мовчан

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КРЕМА ДЛЯ ФИКСАЦИИ ПОЛНЫХ СЪЁМНЫХ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ

В статье отражено, что одной из актуальных проблем ортопедической стоматологии является повышение функциональной эффективности съёмных протезов и профилактика атрофических изменений опорных тканей протезного ложа путём совершенствования методов изготовления протезов. Решение этой проблемы находится в прямой зависимости от конкретных клинических условий. При названных клинических условиях ложа базис протеза должен быть дифференцированным, то есть соответствующий слой адгезивного материала должен восстанавливать амортизационные свойства тонкого слизистого слоя с малой податливостью, причём непременным условием является разгрузка зон, предрасположенных к атрофическим процессам, и нагрузка участков, устойчивых к атрофии. При этом в процессе адаптации пациентов к протезам с использованием адгезивного крема «Стомафикс 1» в промежуток до трёх суток, а также при проведении измерения значений жевательного давления, жевательной эффективности пациент не предъявлял жалоб на болевые ощущения или выраженный дискомфорт.

Ключевые слова: *полные съёмные протезы, адгезивный материал, фиксация протезов, жевательная эффективность, атрофия альвеолярного отростка.*

O.V. Movchan

CLINICAL RATIONALE OF USING OF THE CREAM FOR FIXING COMPLETE REMOVABLE PLASTIC PROSTHESES

The article reflects that one of the topical problems of orthopedic dentistry is an increase in the functional efficiency of removable dentures and prevention of atrophic changes in the supporting tissues of the prosthetic area by improving the methods of manufacturing prostheses. The solution to this problem is directly dependent on the specific clinical conditions. Under the above clinical conditions of the prosthetic area, the basis of the prosthesis should be differentiated, that is, the corresponding layer of adhesive material must restore the damping properties of the thin mucosal layer with low compliance, the prerequisite being the unloading of zones predisposed to atrophic processes and the load of sites resistant to atrophy. In the process of adapting patients to prostheses using the adhesive cream «Stomafix 1» for up to 3 days, as well as for measuring the values of the chewing pressure and chewing efficiency, the patient did not complain of pain or discomfort.

Keywords: *complete removable dentures, adhesive material, fixation of prostheses, chewing efficiency, atrophy of the alveolar process.*

Надійшла до редакції 11.04.18

Контактна інформація

Мовчан Ольга Володимирівна – асистент кафедри ортопедичної стоматології Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, Україна, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380630523030.

E-mail:_movchan_@ukr.net.

МЕДИЦИНА ПРАЦІ

УДК [575.113: 577.21 : [622+666.961. 006.3]-057 (477)

Т.А. Андрущенко

ГУ «Институт медицины труда им. Ю.И. Кундиева НАМН Украины», г. Киев

АЛЛЕЛЬНЫЙ ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ РЕПАРАЦИИ ДНК И ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ БРОНХОЛЁГОЧНОЙ ПАТОЛОГИИ У ШАХТЁРОВ И РАБОТНИКОВ АСБЕСТОЦЕМЕНТНЫХ ЗАВОДОВ УКРАИНЫ

Представлены результаты исследования полиморфизма генов репарации ДНК у шахтёров и работников асбестоцементных заводов с профессионально обусловленной бронхолёгочной патологией. Изучено распределение частот генотипов генов *XRCC1* (rs25487) и *XRCC3* (rs861539) у работников асбестоцементных заводов и шахтёров для выявления маркёров риска развития бронхолёгочной патологии. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определяли генотипы генов репарации ДНК. Установлено, что генотип *XRCC1•AA* ассоциирован с риском развития бронхолёгочной патологии в популяции работников асбестоцементных заводов и шахтёров Украины. Выявлена протективная роль генотипа *XRCC1•GA* в риске развития заболеваний бронхолёгочной системы у названных работников.

Ключевые слова: *молекулярно-генетические маркёры, XRCC1, XRCC3, бронхолёгочная патология.*

Введение

Заболевания органов дыхания от воздействия промышленных аэрозолей занимают центральное место в структуре профессиональной патологии и продолжают оставаться важнейшей проблемой медицины труда [1].

Важным направлением молекулярной биологии и медицины на современном этапе развития является разработка молекулярных основ профилактической медицины, фундаментом которой является генетический полиморфизм. Известны несколько десятков генных полиморфизмов, вовлечённых в разные виды системы репарации [2]. Установлено, что нарушения в системе контроля за процессами репарации ДНК и апоптоза вызваны не только генетическими и эпигенетическими нарушениями, но и вариабельностью функционирования генов, которая обусловлена генетическим полиморфизмом [3].

Среди вредных и опасных профессиональных факторов, приводящих к развитию бронхолёгочной патологии, следует назвать те, которые могут обусловливать нарушения в системе репарации ДНК, а именно промышленные аэрозоли, химические вещества, физические факторы, вызывающие индукцию мутагенеза. Поэтому поиск маркёров индивидуальной чувствительности, ассоциированных с бронхолёгочной патологией среди полиморфных вариантов генов репарации, представляется актуальным.

Цель работы – изучить распределение частот генотипов генов *XRCC1* (rs25487) и *XRCC3* (rs861539) у работников асбестоцементных заводов и шахтёров для выявления маркёров повышенного риска развития бронхолёгочной патологии.

Материал и методы

В исследование вошли рабочие асбестоцементных заводов (АЦЗ) (n=94) и шахтёры угольных шахт Украины (n=120). Первая категория респондентов исследования – это рабочие АЦЗ, ООО «Балаклейский шиферный комбинат» и ООО «Краматорский шифер». Их средний возраст – (42,9±6,7) лет, средний вредный стаж – (15,8±4,9) лет. Для сравнительного ана-

© *Т.А. Андрущенко, 2018*

лиза были сформированы две группы: опытная и контрольная. В опытную группу вошли рабочие АЦЗ с бронхолёгочной патологией (хронический бронхит, хроническое обструктивное заболевание лёгких (ХОЗЛ), пневмокониоз); контрольную группу составили работники без бронхолёгочной патологии, но их стаж и условия труда были идентичны с таковыми опытной группы.

Второй категорией респондентов исследования стали шахтёры из Донецкой, Луганской и Львовской областей Украины. Шахты, на которых они работали, были подобными по горно-геологическим условиям добычи угля. Средний возраст шахтёров составлял (52,5±7,3) лет, средний стаж работы под землёй – (22,04±5,9) лет. В опытную группу вошли шахтёры с бронхолёгочной патологией (хронический бронхит, ХОЗЛ, пневмокониоз), контрольную группу составили горняки без бронхолёгочной патологии, но их возраст, подземный стаж и условия труда были идентичны. Характеристика групп исследования приведена в табл. 1.

Генетический материал (ДНК) выделяли из лейкоцитов периферической крови. Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определяли генотипы генов *XRCC1* (rs25487), *XRCC3* (rs861539). Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью программ Orion 7.0, Statistica, Excel 2000. При этом вероятность отличий определяли по χ^2-критерию, значение $p<0,05$ считали достоверным.

Результаты и их обсуждение

Индивидуальный набор полиморфных вариантов генов способен существенно влиять на адаптационные возможности организма, в связи с чем активно изучается роль генов репарации ДНК в формировании индивидуальной чувствительности генома к повреждающим мутагенным влияниям [4–8]. Гены эксцизионной репарации основ (BER-base-excision repair) кодируют белки, принимающие участие в большинстве повреждений ДНК [3, 6, 7, 9, 10]. Для них характерен высокий уровень полиморфизма, который может влиять на индивидуальную чувствительность к действию различных генотоксических агентов.

Ген *XRCC1* (x-ray-repair cross-complementing group 1) локализируется на хромосоме 19 (19q13.2); белок, который он кодирует, является регулятором системы репарации молекул ДНК. В данном исследовании изучали полиморфизм *XRCC1*(Arg399Gln), который расположен в 10-м экзоне и связан с его центральным доменом, необходимым для активации системы BER. Есть данные, что указанный полиморфизм ассоциирован с риском развития рака лёгких [9, 10]. Учёные Великобритании провели исследования полиморфизма *Arg399Gln* и *Arg194Trp* гена *XRCC1* методом случай-контроль. Результаты показали, что определённые кодоны XRCC1 399 и 194 могут негативно влиять на предрасположенность к раку лёгких [8, 11].

Ген *XRCC3* принимает участие в процессах репарации двунитевых разрывов ДНК и рекомбинационной репарации ДНК [5, 11]. Его полиморфизм в 7-м экзоне *XRCC3* приводит к замене аминокислоты в кодоне 241 (Thr241Met), которая может затронуть функцию фермента и взаимодействие с другими белками, вовлечёнными в процесс репарации ДНК [9]. Во многих литературных источниках речь идёт о существенном снижении риска развития рака лёгких в европейской популяции для носителей доминантного генотипа *XRCC3•CC*. Однако исследования данного полиморфизма, которые были проведены в азиатских популяциях, не выявили достоверной ассоциации между полиморфизмом *XRCC3* T241M и развитием рака лёгких [5, 11, 12].

Для изучения ассоциации определённых генотипов генов *XRCC1* (rs25487) и *XRCC3* (rs861539) системы BER с риском развития

Таблица 1. Общая характеристика респондентов исследования

Показатель	Величина показателя (M±m)	
	контрольная группа	опытная группа
Работники АЦЗ	n=48	n=46
Средний возраст	41,5±7,1	44,3±7,3
Средний стаж вредной работы	14,1±5,1	17,6±5,6
Средний возраст начала воздействия вредных факторов	24,2±6,1	25,1±6,4
Шахтёры угольных шахт	n=76	n=44
Средний возраст	48,5±7,3	56,7±7,4
Средний стаж вредной работы	19,8±5,8	24,4±6,5
Средний возраст начала воздействия вредных факторов	28,7±7,3	32,3±7,3

бронхолёгочной патологии были определены частоты их генотипов. Следует отметить, что полученные значения частот генотипов изучаемых полиморфизмов были близки к популяционным частотам европейской популяции, что, по данным литературы, составляет:

• по гену *XRCC1* (rs25487) доминантные гомозиготы *XRCC1•GG* – 33%, гетерозиготы *XRCC1•GA* – 50%, минорные гомозиготы *XRCC1•AA* – до 17%;

• *XRCC3* (rs861539) доминантные гомозиготы *XRCC3•CC* – 53,1%, гетерозиготы *XRCC3•CT* – 30,1%, минорные гомозиготы *XRCC3•TT* – 16,8% [5, 8, 11, 12].

У респондентов, представляющих АЦЗ Украины, были определены частоты генотипов гена *XRCC1* (rs25487): частота минорных гомозигот *XRCC1•AA* в опытной группе составила 15,2%, в контрольной группе – 2,1%. При статистической обработке результатов методом χ^2 была установлена статистически достоверная разница частот генотипов *XRCC1•AA* (χ^2=5,15; p≤0,02), а также определена ассоциация между генотипом *XRCC1•AA* и риском развития бронхолёгочной патологии в опытной группе (OR=8,44; 95%CI: 0,97–19,38).

В дальнейшем при анализе частот генотипов гена *XRCC1* (rs25487) установлено, что частота гетерозигот *XRCC1•GA* в опытной группе составила 41,3%, в контрольной группе – 62,5%. При статистической обработке данных установлена достоверная разница частот генотипов *XRCC1•GA* между группой с бронхолёгочной патологией и контрольной группой (χ^2=4,18; p≤0,04). Выявлена протективная роль генотипа *XRCC1•GA* по отношению к риску развития бронхолёгочной патологии (OR=0,56; 95%CI: 0,31–1,02). Данные анализа частот генотипов генов *XRCC1* (rs25487) и *XRCC3* (rs861539) у работников АЦЗ представлены в табл. 2.

Таблица 2. Анализ частот генотипов XRCC1 (rs25487) и XRCC3 (rs861539) в популяции работников асбестоцементных заводов

Генотип	Группы				p	χ^2	OR, 95% CI
	контрольная (n=48)		опытная (n=46)				
	n	%	n	%			
XRCC1 (rs25487)							
GG	17	35,4	20	43,5	≤0,4		1,40 (0,56–3,50)
GA	30	62,5	19	41,3	≤0,04	4,18	0,56 (0,31–1,02)
AA	1	2,1	7	15,2	≤0,02	5,15	8,44 (0,97–19,38)
XRCC3 (rs861539)							
CC	17	35,4	18	39,1	≤0,2		0,60 (0,25–1,42)
CT	26	54,2	23	50	≤0,6		0,85 (0,35–2,06)
TT	5	10,4	5	10,9	≤0,9		1,05 (0,24–4,59)

Анализ частот изучаемых полиморфизмов, проведённый в популяции шахтёров, показал, что частота минорных гомозигот *XRCC1•AA* в опытной группе составила 18,2%, в группе контроля – 8%. Установлена тенденция к статистически достоверной разнице

Таблица 3. Анализ частот генотипов RXCC1 (rs25487) и XRCC3 (rs861539) в популяции шахтёров Украины

Генотип	Группы				p	χ^2	OR, 95% CI
	контрольная (n=75)		опытная (n=44)				
	n	%	n	%			
XRCC1 (rs25487)							
GG	31	41,3	18	40,9	≤0,9		0,98 (0,43–2,24)
GA	38	50,7	38	50,7	≤0,3		0,56 (0,31–1,02)
AA	6	8,0	8	18,2	≤0,09	2,75	2,56 (0,73–9,13)
*XRCC3 (rs861539)**							
CC	33	46,5	18	41,9	≤0,6		0,83 (0,36–1,91)
CT	31	43,7	19	44,2	≤0,9		1,02 (0,44–2,35)
TT	7	9,8	6	13,9	≤0,5		1,48 (0,40–5,41)

*В контрольной группе 71 чел., в опытной – 43.

частот генотипов *XRCC1•AA* между группами шахтёров (χ^2=2,75; p≤0,09), а также определена ассоциация между генотипом *XRCC1•AA* и риском развития бронхолёгочной патологии у шахтёров опытной группы (OR=2,56; 95%CI: 0,73–9,13). Данные анализа частот генотипов генов *XRCC1* (rs25487) и *XRCC3* (rs861539) в популяции шахтёров Украины представлены в табл. 3.

В результате исследования установлено, что генотип XRCC1•AA ассоциирован с риском развития бронхолёгочной патологии в популяции работников асбестоцементных заводов и шахтёров Украины. Носители генотипа XRCC1•GA имеют относительную резистентность к риску развития заболеваний бронхолёгочной системы в популяции работников асбестоцементных заводов Украины.

Литература

1. *Измеров Н.Ф.* Профессиональные заболевания органов дыхания (Национальное руководство) / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. 119–148.

2. *Кузьмина Л.П.* Биохимические и генетические показатели индивидуальной чувствительности к профессиональным вредностям: Профессиональный риск для здоровья работников (руководство) / под ред. Н.Ф. Измерова, Э.Н. Динисова. – Москва: Тровант, 2003. – С. 329–334.

3. *Pavanello S.* Individual susceptibility to occupational carcinogens: the evidence from biomonitoring and molecular epidemiology studies / S. Pavanello, E. Clonfero // G. Ital. Med. Lav. Ergon. – 2004; Oct-Dec. – Vol. 26 (4). – P. 311–321.

4. Variants in double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility / B. Kuschel, A. Auranen, S. McBride et al. // Hum. Mol. Genet. – 2002. – Vol. 11. – P. 1399–1440.

5. Genotype-phenotype relationship between DNA repair gene genetic polymorphisms and DNA repair capacity / A. Shin, K.M. Lee, B. Ahn et al. // Asian Pac. J. Cancer. – 2008. – Prev 9. – P. 501–505.

6. Correction of chromosomal instability and sensitivity to diverse mutagens by a cloned cDNA of the XRCC3 DNA repair gene / R.S. Tebbs, Y. Zhao, J.D. Tucker et al. // Proc. Natl. Acad. Sci USA 1995. – 1995. – Vol. 92. – P. 6354–6358.

7. *Thacker J.* The XRCC genes: expanding roles in DNA double-strand break repair / J. Thacker, M.Z. Zdzienicka // DNARepair (Amst.). – 2004. – № 3. – P. 1081–1090.

8. *Zienolddiny S*. Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer / S. Zienolddiny, D. Campa, H. Lind // Carcinogenesis. – 2006. – Vol. 27, № 3. – P. 560–567.

9. A novel T-77C polymorphism in DNA repair gene XRCC1 contributes to diminished promoter activity and increased risk of non-small cell lung cancer / B. Hao, X. Miao, Y. Li et al. / Oncogene. – 2006. – № 25. – P. 3613–3620.

10. Reconstitution of DNA base excision repair with purified human proteins: Interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein / Y. Kubota, R.A. Nash, A. Klungland et al. // EMBO. – 1996. – Vol. 15; is. 23. – P. 6662–6670.

11. Rodriguez S. Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Ascertainment for Mendelian Randomization Studies / S. Rodriguez, T.R. Gaunt, I.N.M Day / Am. J. Biological Epidemiology. – 2009: Feb 15. – Vol. 169 (4). – P. 505–514. DOI 10.1093/aje/kwn359.

12. Association between X-ray repair cross complementing group 1 codon 399 and 194 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis / Y. Wang, H. Yang, H. Li et al. // Cancer Lett. – 2009. – Vol. 285. – P. 134–140.

References

1. Izmerov N.F. (2015). Professionalnyie zabolevaniia organov dykhaniia (Natsionalnoie rukovodstvo) [Occupational diseases of the respiratory system (National guidelines)] (eds. N.F. Izmerov, A.G. Chuchalina). Moscow: GEOTAR-Media, 119–148 [in Russian].

2. Kuzmina L.P. (2003). Biokhimicheskiie i geneticheskiie pokazateli individualnoi chuvstvitelnosti k professionalnym vrednostiam: Professionalnyi risk dlia zdorovia rabotnikov (rukovodstvo) [Biochemical and genetic indicators of individual sensitivity to occupational hazards: Occupational health risk for workers (guidance)](eds. N.F. Izmerov, E.N. Denisov). Moskow: Trovant, 329–334 [in Russian].

3. Pavanello S., Clonfero E. (2004). Individual susceptibility to occupational carcinogens: the evidence from biomonitoring and molecular epidemiology studies. *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* Oct-Dec. 26 (4): 311–321.

4. Kuschel B., Auranen A., McBride S., Novik K.L., Antoniou A. (2002) Variants in double-strand break repair genes and breast cancer susceptibility. Hum. Mol. Genet. 11: 1399–1440.

5. Shin A., Lee K.M., Ahn B., Park C.G., Noh S.K. (2008) Genotype-phenotype relationship between DNA repair gene genetic polymorphisms and DNA repair capacity. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 9: 501–505.

6. Tebbs R.S., Zhao Y., Tucker J.D., Scheerer J.B., Siciliano M.J. (1995). Correction of chromosomal instability and sensitivity to diverse mutagens by a cloned cDNA of the XRCC3 DNA repair gene. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*. 92: 6354–6358.

7. Thacker J., Zdzienicka M.Z. (2004). The XRCC genes: expanding roles in DNA double-strand break repair. *DNARepair (Amst.)*. 3: 1081–1090.

8. Zienolddiny S., Campa D., Lind H. (2006). Polymorphisms of DNA repair genes and risk of non-small cell lung cancer. *Carcinogenesis*. 27, 3: 560–567.

9. Hao B., Miao X., Li Y., Zhang X., Sun T. (2006). A novel T-77C polymorphism in DNA repair gene XRCC1 contributes to diminished promoter activity and increased risk of non-small cell lung cancer. *Oncogene*. 25: 3613–3620.

10. Kubota Y., Nash R.A., Klungland A., Schar P., Barnes D.E. (1996). Reconstitution of DNA base excision repair with purified human proteins: Interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein. *EMBO J.* 15: 6662–6670.

11. Rodriguez S., Gaunt T.R., Day I.N.M. (2009). Hardy-Weinberg Equilibrium Testing of Ascertainment for Mendelian Randomization Studies. *Am. J. Biological Epidemiology*. Feb 15. 169 (4): pp. 505–514. DOI 10.1093/aje/kwn359.

12. Wang Y., Yang H., Li H., Li L., Wang H. (2009) Association between X-ray repair cross complementing group 1 codon 399 and 194 polymorphisms and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Lett.*285: 134–140.

Т.А. Андрущенко

АЛЕЛЬНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ГЕНІВ РЕПАРАЦІЇ ДНК І ВІРОГІДНІСТЬ РОЗВИТКУ БРОНХОЛЕГЕНЕВОЇ ПАТОЛОГІЇ У ШАХТАРІВ І ПРАЦІВНИКІВ АЗБЕСТОЦЕМЕНТНИХ ЗАВОДІВ УКРАЇНИ

Представлені результати дослідження поліморфізму генів репарації ДНК у шахтарів і працівників азбестоцементних заводів з професійно обумовленою бронхолегеневою патологією. Вивчено розподіл частот генотипів генів *XRCC1* (rs25487) і *XRCC3* (rs861539) у працівників азбестоцементних заводів і шахтарів для виявлення маркерів ризику розвитку бронхолегеневої патології. Методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі визначали генотипи генів репарації ДНК. Установлено, що генотип XRCC1•AA асоційований з ризиком розвитку бронхолегеневої патології в популяції працівників азбестоцементних заводів і шахтарів України. Встановлено протективну роль генотипу XRCC1•GA відносно ризику розвитку захворювань бронхолегеневої системи у досліджуваних працівників.

Ключові слова: *молекулярно-генетичні маркери, XRCC1, XRCC3, бронхолегенева патологія.*

T.A. Andrushchenko

ALLELIC POLYMORPHISM OF DNA REPAIR GENES AND LIKELIHOOD OF DEVELOPMENT BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY IN MINERS AND WORKERS OF ASBESTOS-CEMENT PLANTS IN UKRAINE

The article presents the results of the investigation on the polymorphism of the DNA repair genes of in miners and workers of asbestos-cement plants with occupational determined respiratory pathology. It was studied the distribution of frequencies of genotypes of genes *XRCC1* (rs25487) and *XRCC3* (rs861539) in workers of harmful and dangerous industries for identifying markers of the risk of bronchopulmonary pathology. The real-time polymerase chain reaction was used to determine genotypes of DNA repair genes. As a result of the study it was established that the *XRCC1•AA* genotype is associated with the risk of bronchopulmonary pathology in the population of workers in asbestos-cement plants and coal miners of Ukraine. The protective role of the genotype *XRCC1•GA* in relation to the risk of developing bronchopulmonary system diseases in workers of asbestos-cement plants and miners of Ukraine has been established.

Keywords: *molecular-genetic markers, XRCC1, XRCC3, bronchopulmonary pathology.*

Надійшла до редакції 19.02.18

Контактна інформація

Андрущенко Тетяна Анатоліївна – кандидат медичних наук, вчений секретар ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України».

Адреса: Україна, 01033, м. Київ, вул. Саксаганського, 75.

Тел.: +380442894305; +380503124814.

E-mail: imp-cys@ukr.net.

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 613.86:617.7-053.6-036.8:159.942

В.О. Коробчанський[1], О.С. Сасіна[1], О.Д. Загоруйко[2]

[1]Харківський національний медичний університет

[2]Міністерство оборони України

ПСИХОГІГІЄНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА УМОВ ЖИТТЄДІЯЛЬНОСТІ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ПІДЛІТКІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ОРГАНА ЗОРУ

Зір має велике значення не тільки у розвитку зорового сприйняття, але й у розвитку зорово-просторових уявлень, особливо в процесі навчання. Порушення діяльності зорового аналізатора впливає на розвиток психоемоційної сфери учнівської молоді та призводить до труднощів пізнання оточуючого світу, обмежує орієнтування, соціальні відносини та значно обмежує вибір видів діяльності. Все це обумовлює і зміни у життєдіяльності таких учнів. Саме тому нами було проведено дослідження деяких аспектів функціонального стану та умов життєдіяльності учнів харківського спеціального навчально-виховного комплексу ім. В.Г. Короленка.

Ключові слова: *сліпі підлітки, слабозорі підлітки, психоемоційний стан, життєдіяльність, дефекти зору.*

Вступ

Зір має велике значення у розвитку не тільки зорового сприйняття, але й зорово-просторових уявлень (орієнтація в навколишньому середовищі), що є важливим для підлітків у процесі навчання [1, 2].

Зоровий аналізатор має щільні взаємозв'язки з іншими аналізаторами – слуховим, тактильним, нюховим, руховим, та утворює з ними складні динамічні системи зв'язків. Це обумовлює вплив зорової функції на діяльність інших аналізаторів завдяки формуванню з ними складних синтетичних образів явищ навколишнього середовища [1, 3].

Порушення діяльності зорового аналізатора впливає на розвиток психоемоційної сфери дитини, затруднює пізнання оточуючого світу, обмежує орієнтування, соціальні відносини та вибір видів діяльності. Все це обумовлює і зміни в життєдіяльності такої дитини [4].

Мета дослідження – виявлення особливостей психоемоційної сфери підлітків з порушенням зору та факторів ризику їх життєдіяльності. Це дозволить розробити та впровадити комплекс психогігієнічних заходів щодо корекції життєдіяльності таких підлітків, а також поліпшити їх функціональний та психоемоційний стан.

Матеріал і методи

Було досліджено 51 сліпого підлітка віком 15–18 років, учнів 8–12 класів комунального закладу «Харківський спеціальний навчально-виховний комплекс ім. В.Г. Короленка» Харківської обласної ради. Першу групу порівняння склали слабозорі підлітки, учні комунального закладу «Харківська спеціальна загальноосвітня школа-інтернат I–III ступенів № 12» Харківської обласної ради (49 осіб). Другу групу порівняння склали учні Харківської загальноосвітньої школи № 1, які не мали вад зору (53 особи). Групи були порівнянні за віком. Дослідження було проведено на початку учбового року.

Особливості життєдіяльності учнів оцінювали за допомогою опитувальника «Спосіб життя» [5], що має наступні шкали: «Психологічний мікроклімат» – оцінка оптимальності психологічного мікроклімату в сім'ї та на-

© В.О. Коробчанський, О.С. Сасіна, О.Д. Загоруйко, 2018

вчальному колективі; «Рухова активність» – оцінка рухової активності, включаючи прогулянки на свіжому повітрі й заняття спортом; «Режим дня» – оцінка [оптимальності] організації навчання та відпочинку, структури вільного часу, нічного сну; «Режим харчування» – оцінка раціону, якісного складу та [оптимальності] режиму харчування; «Особиста гігієна та шкідливі звички» – оцінка дотримання правил особистої гігієни та санітарної культури, дотримання вимог здорового способу життя, схильності до шкідливих звичок.

Психоемоційний стан учнів досліджували за результатами виконання тесту «САН» як методу суб'єктивної оцінки піддослідними свого самопочуття, активності та настрою в процесі навчання [6].

Результати та їх обговорення

Сліпі підлітки – підлітки з повною відсутністю зорових відчуттів, зі збереженням світловідчуття, або залишковим зором (максимальна гострота зору 0,04). Час появи зорового дефекту має вагомий вплив на психічний та фізичний розвиток такого підлітка. Чим раніше виник дефект зору, тим вагомішим є відхилення у психофізичній та психоемоційній сферах. Відсутність можливості візуально сприймати предмети та явища навколишнього середовища, орієнтуватися в просторі збіднює чуттєвий досвід, а отже, порушує взаємодію сенсорних та інтелектуальних функцій сліпих дітей, стримує розвиток образного мислення та обумовлює особливості їх психічного розвитку. Дефекти зору негативно впливають на формування рухових навичок. Труднощі, що виникають ще з дитинства в процесі навчання ходьбі, закріплюються у вигляді неприємних переживань і призводять до різкого обмеження рухових функцій.

Дефект зору впливає і на своєрідність емоційно-вольової сфери та характеру, адже труднощі в навчанні, грі, оволодінні професією, побутові проблеми викликають складні переживання та негативні реакції, що може призвести в одних випадках до невпевненості у собі, пасивності, схильності до самоізоляції, в інших – до роздратування, збудливості, агресії.

На відміну від сліпих дітей слабозорі мають труднощі у просторовому орієнтуванні, але зір залишається для них основним засобом сприйняття навколишнього середовища та в навчальному процесі. Слабозорість впливає на психічний і фізичний розвиток дитини, уповільнюються процеси запам'ятовування та розумова працездатність. Із-за обмеження фізичної активності у таких дітей спостерігається деяке відставання у фізичному розвитку. Слабозорі діти мають деякі особливості поведінки, обумовлені дратівливістю, замкнутістю, негативізмом та іншими особливостями особистості. Це обумовлено труднощами в навчанні, спілкуванні, грі тощо [1, 7].

Результати проведеного дослідження психоемоційного стану сліпих підлітків показали, що вони мають оптимальні показники самопочуття і настрою та декілька знижені показники активності. Так, показники самопочуття сліпих підлітків, учнів харківського спеціального навчально-виховного комплексу ім. В.Г. Короленка, знаходилися в середньому на рівні 5,68±0,11 та були достовірно вищими, ніж у підлітків без порушення зору, учнів харківської спеціальної загальноосвітньої школи-інтернату I–III ступенів № 12 (4,72± 0,18; <0,001). Показники активності були достовірно кращими у підлітків без порушення зору, учнів харківської загальноосвітньої школи № 1 – (5,92±0,19) у порівнянні зі сліпими підлітками – (4,26±0,19; p<0,001). Показники настрою були достовірно кращими у сліпих підлітків (5,98±0,09) у порівнянні з підлітками без порушення зору (5,19±0,18; p<0,001). Слабозорі підлітки за показниками тесту «САН» мали дещо кращі показники самопочуття (5,77±0,12) та настрою (6,22± 0,16) у порівнянні зі сліпими підлітками (5,68±0,11 та 5,98±0,09 відповідно, p>0,05), але достовірна різниця між цими групами спостерігалася лише за показниками активності. Так, сліпі підлітки мали показники активності на рівні 4,26±0,19, а слабозорі підлітки на рівні 5,03±0,26, p<0,05.

Результати дослідження життєдіяльності сліпих підлітків показали, що вони мають оптимальний психологічний мікроклімат як під час навчання, так і вдома (82,35±5,33%, p<0,001). Показники достатньої рухової активності мали середні значення у цієї групи та досягали (56,86±6,9)%. Переважна кількість сліпих підлітків мала оптимальні показники організації режиму навчання, відпочинку та розподілу вільного часу (78,43± 5,75)%, p<0,001. Оптимальні показники з якості та режиму харчування мали лише (54,9±6,96)% сліпих підлітків. Дотримувалась правил особистої гігієни та здорового способу життя достовірна більшість сліпих підлітків (98,03±1,94)%, p<0,001.

У порівнянні з іншими досліджуваними групами сліпі підлітки мали достовірно гірші

показники рухової активності, а саме у порівнянні з підлітками без порушення зору [(85,24±6,71)%, p<0,01]. Крім цього, сліпі підлітки мали достовірно кращі показники організації режиму дня, ніж підлітки без порушення зору [(61,21±6,36)%, p<0,05], та кращі показники стосовно виконання правил особистої гігієни та здорового способу життя у порівнянні з підлітками без вад зору [(84,33± 5,74)%, p<0,01]. При порівнянні сліпих підлітків зі слабозорими жодних достовірних відмінностей не виявлено (p<0,05). Група слабозорих підлітків має дещо вищі показники рухової активності [(68,44±6,92)%], але це не є статистично значущим (p<0,05).

Висновки

Сліпі підлітки на початку учбового року мають оптимальний рівень показників психоемоційного стану, що свідчить про оптимальний рівень учбового і позаучбового навантаження та відповідність організації учбового процесу і розподілу позаучбового часу функціональним і компенсаторним можливостям організму цих учнів. Співвідношення показників тесту «САН» вказує на те, що працездатність учнів харківського спеціального навчально-виховного комплексу ім. В.Г. Короленка знаходиться на оптимальному рівні. Невелике зниження за шкалою активності цього тесту можна пояснити особливостями досліджуваної групи.

На підставі дослідження умов життєдіяльності сліпих підлітків можна виділити такий фактор ризику, як низька рухова активність представників цієї групи. Це обумовлюється особливостями сліпих підлітків, адже через дефект зору вони зазнають труднощів у пересуванні та орієнтації у просторі.

Низька рухова активність безпосередньо та опосередковано впливає на загальну та специфічну опірність організму, обмін речовин, функціональний стан, психічні процеси, працездатність, функціонування усіх органів і систем, фізичне здоров'я тощо [8].

Саме тому в першу чергу при розробці комплексу психогігієнічних заходів щодо корекції функціонального стану організму та профілактики розвитку донозологічних станів у підлітків з вадами зору потрібно враховувати проблему низької рухової активності таких підлітків, адже оптимальна рухова активність позитивно впливає на організм молоді, сприяє зміцненню здоров'я, покращенню психічних функцій та працездатності.

Література

1. *Колупаєва А.А.* Діти з особливими освітніми потребами та організація їх навчання: Наук.-метод. посібник / А.А. Колупаєва, Л.О. Савчук. Видання доповнене та перероблене. – К.: Видавнича група «АТОПОЛ», 2011. – 274 с.

2. *Білик Ю.В.* Особливості життєдіяльності дітей з вадами зору / Ю.В. Білик, О.М. Василенко // Науковий вісник Ужгородського національного університету. – 2015. – № 35. – С. 32–34.

3. Специальная психология: учеб. пособие для студентов высших учебных заведений / под ред. В.И. Лубовского. – Москва: Академия, 2006. – 464 с.

4. *Бочелюк В.Й.* Психологія людини з обмеженими можливостями : Навч. посібник / В.Й. Бочелюк, А.В. Турубарова. – К.: Центр учбової літератури, 2011. – 264 с.

5. Опитувальник «Спосіб життя» як метод оцінки факторів ризику у життєдіяльності підлітків / В.О. Коробчанський, І.О. Васильченко, Т.Ю, Проскуріна та ін. // Інформ. лист № 210. – К., 2005. – 4 с.

6. *Коробчанський В.О.* Гігієнічна психодіагностика донозологічних станів у підлітковому та юнацькому віці : Посібник для докторантів, аспірантів, здобувачів та лікарів. – Харків: Контраст, 2005. – 192 с.

7. *Синьова Є.П.* Тифлопсихологія: підручник / Є.П. Синьова. – К.: Знання, 2008. – 365 с.

8. *Слинько Ю.О.* Недостатня рухова активність та її вплив на стан організму людини / Ю.О. Слинько // Медицина сьогодні і завтра. – 2014. – № 2–3. – С. 186–188.

References

1. Kolupaeva A.A., Savchuk L.O. (2011). Dity z osoblyvymy osvitnimy potrebamy ta orhanizatsiia iikh navchannia: Nauk.-metod. posibnyk [Children with special educational needs and organization of their education. The edition is supplemented and processed: science-method. manual]. Publishing group «ATOPOL», 274. [in Ukrainian].

2. Bilyk Yu.V. (2015). Osoblyvosti zhyttyediyalnosti ditei z vadamy zoru [Features of the life of children with visual impairment]. Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho natsionalnoho universytetu – Scientific herald of Uzhgorod National University. 35: 32–34. [in Ukrainian].

3. Lybovskii V.I. (ed.) (2006). Spetsialnaia psikholohiia : ucheb. posobiie dlia studentov vysshikh uchebnykh zavedeniy [Special psychology: a textbook for students of higher educational institutions]. Moscow: Academy, 464. [in Russian].

4. Bochelyk V. I. (2011). Psykholohiia lyudyny z obmezhenymy mozhlyvostyamy: Navch. posib. [Psychology of a person with disabilities: methodika guidance]. Kyiv: Center for Educational Literature, 264. [in Ukrainian].

5. Korobchanskiy V.O., Vasilchenko I.O., Proskurina T.Y. (2005). Opytuvalnyk «Sposib zhyttia» iak metod otsinky faktoriv ryzyku u zhyttyediyalnosti pidlitkiv [The Questionnaire «Lifestyle» as a method of assessing the risk factors in the life of adolescents] Information sheet no. 210, p. 4. [in Ukrainian].

6. Korobchanskiy V.O. (2005). Hihienichna psykhodiahnostyka donozolohichnykh staniv u pidlitkovomu ta yunatskomu vitsi: Posibnyk dlya doktorantiv, aspirantiv, zdobuvachiv ta likariv [Hygienic psychodiagnosis of pre-natal states in adolescence: A guide for doctoral students, graduate students, job seekers and doctors]. Kharkiv: Contrast, 192. [in Ukrainian].

7. Sinyova Ye.P. (2008). Tyflopsykholohiya: pidruchnyk [Tiflopsychology: textbook]. Kyiv: Knowledge, 365. [in Ukrainian].

8. Slynko Y.O. (2014). Nedostatnia rukhova aktyvnist ta ii vplyv na stan orhanizmu liudyny [Insufficient motor activity and its influence on the state of the human body]. *Medytsyna sohodni i zavtra – Medicine today and tomorrow.* 2–3: 186–188. [in Ukrainian].

В.А. Коробчанский, О.С. Сасина, О.Д. Загоруйко

ПСИХОГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УСЛОВИЙ ЖИЗНЕДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЛЕПЫХ ПОДРОСТКОВ

Зрение имеет большое значение в развитии не только зрительного восприятия, но и зрительно-пространственных представлений, особенно в процессе обучения. Нарушение деятельности зрительного анализатора влияет на развитие психоэмоциональной сферы учащейся молодежи и приводит к трудностям познания окружающего мира, ограничивает ориентацию в пространстве, социальные отношения и значительно ограничивает выбор видов деятельности. Все это обусловливает и изменения в жизнедеятельности таких учащихся, именно поэтому нами были исследованы некоторые аспекты функционального состояния и условий жизнедеятельности учащихся харьковского специального учебно-воспитательного комплекса им. В.Г. Короленко.

Ключевые слова: *слепые подростки, слабовидящие подростки, психоэмоциональное состояние, жизнедеятельность, дефекты зрения.*

V.O. Korobchanskiy, O.S. Sasina, O.D. Zahoruiko

PSYCHOHYGIENIC CHARACTERISTIC OF THE LIFESTYLE AND THE PSYCHOEMOTIONAL STATE OF THE BLIND ADOLESCENTS

Vision has a great importance not only in the development of visual perception, but also in the development of visual-spatial representations, especially in the learning process. Violation of the visual analyzer affects the development of the psychoemotional sphere of students, and leads to difficulties in understanding the world around them, restricts orientation in space, social relations and significantly limits the choice of activities. All this lead to the changes in the vital activity of such students. That why we held a study of some aspects of the functional state and conditions of life of the Kharkov special educational and training complex named after V.G. Korolenko students.

Keywords: *blind adolescents, visually impaired, psychoemotional state, vital activity, visual defects*.

Надійшла до редакції 27.03.18

Контактна інформація

Коробчанський Володимир Олексійович – доктор медичних наук, завідувач кафедри гігієни та екології № 1 Харківського національного медичного університету.

Сасіна Ольга Сергіївна – аспірант кафедри гігієни та екології № 1 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, вул. Трінклера, 6.

Тел.: +380988548886.

E-mail: ysatik83@ukr.net.

Загоруйко Олег Дмитрович – начальник військово-лікарської комісії Північного регіону Міністерства оборони України.