



# МЕДИЦИНА

## СЬОГОДНІ І ЗАВТРА

### № 4 (69), 2015

#### Медицина сьогодні і завтра

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 № 16433-4905ПР 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 *Л.В. Степаненко*  
Комп'ютерне верстання *Л.К. Сокол*

#### Адреса редакції та видавця:

61022, Харків, пр. Науки, 4  
Тел. (057) 707-73-00  
e-mail: [ekm.kharkiv@mail.ru](mailto:ekm.kharkiv@mail.ru)

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

Номер рекомендовано до друку  
Вченою радою ХНМУ  
(протокол № 12 від 24.12.15)

Підписано до друку 25.12.15  
Ум. друк. арк. 8,25  
Обл.-вид. арк. 9,86  
Формат 60×84 1/8. Папір офс. Друк. офс.  
Тираж 500 пр. Зам. № 16-33323

Надруковано у редакційно-видавничому  
відділі ХНМУ

© Медицина сьогодні і завтра.  
ХНМУ, 2015

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора  
*В.А. Капустник*

Заступники головного редактора:  
*В.В. Бойко, Л.В. Журавльова,  
В.В. М'ясоєдов, Ю.В. Одинець*

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

#### Редакційна колегія

*І.В. Завгородній, С.В. Кузнецов, В.А. Огнєв,  
Р.С. Назарян, О.В. Ніколаєва, В.М. Синайко,  
І.В. Сорокіна, І.А. Тарабан, І.О. Тучкіна*

#### Редакційна рада

*Ю.Г. Антипкін (Київ), О.Я. Бабак (Харків),  
С.Ф. Багненко (Санкт-Петербург, Російська Федерація),  
О.М. Біловола (Харків), П.В. Волошин (Харків),  
М.П. Воронцов (Харків), О.Я. Гречаніна (Харків),  
В.М. Ждан (Полтава), Н.І. Жернакова (Бєлгород,  
Російська Федерація), О.М. Ковальова (Харків),  
М.О. Корж (Харків), В.О. Коробчанський (Харків),  
П.Г. Кравчун (Харків), Ю.І. Кундієв (Київ),  
О.Є. Лоскутов (Дніпропетровськ),  
В.І. Лупальцов (Харків), В.Д. Марковський (Харків),  
С.Ю. Масловський (Харків), В.В. Ніконов (Харків),  
В.О. Ольховський (Харків), М.І. Пилипенко (Харків),  
Л.В. Подрігало (Харків), М.Г. Проданчук (Київ),  
Данієла Стрітт (Кройцлінген, Швейцарія)*

## ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
<i>Гушилик Б.І.</i> Застосування напівсинтетичних пеніцилінів у складі протимікробних композицій для лікування інфекційних захворювань шлунково-кишкового тракту	<i>Gushilik B.I.</i> Use of semisynthetic penicillins as part of antimicrobial composition for treatment of infectious gastrointestinal diseases
5	
<i>Дученко Е.А., Корниенко В.И., Самура Б.А., Ладогубец Е.В., Иванченко Д.Г., Романенко Н.И.</i> Зависимость антиэкссудативной активности от химической структуры в ряду производных 7-(2-гидрокси-3-п-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теофиллина	<i>Duchenko E.A., Kornienko V.I., Samura B.A., Ladogubets E.V., Ivanchenko D.G., Romanenko N.I.</i> Chemical structure-antiexudative activity relationship in the series of 7-(2-hydroxy-3-p-methoxy)propyl-8-substituted theophylline
11	
<i>Ковач И.В., Кравченко Л.И., Гаргин В.В.</i> Активность индуцибельной синтазы оксида азота при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите	<i>Kovac I.V., Kravchenko L.I., Gargin V.V.</i> The activity of inducible nitric oxide synthase in chronic recurrent aphthous stomatitis
16	
<i>Лебединец В.В., Останкова Л.В., Дубрава Т.Г., Бондарович Н.А., Останков М.В., Лебединец Д.В., Гольцев А.Н.</i> Применение криоконсервированной кордовой крови для коррекции иммунной системы в модели ишемического инсульта	<i>Lebedinets V.V., Ostankova L.V., Dubrava T.G., Bondarovich N.A., Ostankov M.V., Lebedinets D.V., Goltsev A.N.</i> Use of cryopreserved cord blood to correct immune system in a model of ischemic stroke
20	
<i>Леонова Л.А., Останкова Л.В., Ямпольская Е.Е., Бондарович Н.А., Останков М.В., Гольцев А.Н.</i> Содержание цитокинов в экссудатах «кожного окна» при экспериментальном atopическом дерматите до и после лечения криоконсервированными клетками фетальной печени	<i>Leonova L.A., Ostankova L.V., Yampolskaya Ye.Ye., Bondarovich N.A., Ostankov M.V., Goltsev A.N.</i> Cytokines content in skin-window exudates in experimental atopic dermatitis prior to and after treatment of cryopreserved fetal liver cells
30	
<i>Милица К.Н., Сорокина И.В., Мирошниченко М.С.</i> Экспериментально-морфологическое обоснование новой методики хирургического лечения ожирения	<i>Militsa K.M., Sorokina I.V., Myroshnychenko M.S.</i> Experimental and morphological substantiation of the new method of surgical treatment of obesity
38	
<i>Назарян Р.С., Ткаченко М.В., Коваленко Н.І.</i> Мікробіологічна характеристика біотопів ротової порожнини та дихальної системи при муковісцидозі у дітей	<i>Nazaryan R.S., Tkachenko M.V., Kovalenko N.I.</i> Microbiological characteristics of the biotops of oral cavity and respiratory system in children with cystic fibrosis
44	
<i>Степаненко А.Ю., Марьенко Н.И.</i> Фрактальный анализ как метод морфометрического исследования поверхностной сосудистой сети мозжечка человека	<i>Stepanenko A.Yu., Maryenko N.I.</i> Fractal analysis as a method of morphometric study of the superficial vascular network of human cerebellum
50	

**Стецишин В.Г., Останкова Л.В., Гаевская Ю.А., Бондарович Н.А., Останков М.В., Гольцев А.Н.** Иммунокоррекция генитального герпеса криоконсервированной кордовой кровью (экспериментальное исследование)

**Stetsyshyn V.G., Ostankova L.V., Gaevskaya Yu.A., Bondarovich N.A., Ostankov M.V., Goltsev A.N.** Immune correcting of genital herpes with cryopreserved cord blood (experimental study)

**Тарасенко К.В., Гаргин В.В.** Влияние корректирующей терапии на обмен оксида азота в сосудистом русле плаценты при материнском метаболическом синдроме

**Tarasenko K.V., Gargin V.V.** Effect of corrective therapy for the exchange of nitric oxide in the vascular bed of the placenta with maternal metabolic syndrome

**Шиян Д.Н.** Визуализация ядер мозжечка на СКТ по их стереотаксическим координатам

**Shyian D.N.** Visualization of cerebellar nuclei on the SCT according to their stereotactic coordinates

#### ТЕРАПІЯ

#### THERAPY

**Іоффе І.В., Храброва О.П., Гайдаш І.С.** Стан аутоімунітету у хворих на аутоімунні захворювання щитоподібної залози та його корекція полібіоліном

**Ioffe I.V., Khrabrova E.P., Gaidash I.S.** Autoimmunity in patients with autoimmune thyroid diseases and its correction by Polybiolinum

#### НЕВРОЛОГІЯ

#### NEUROLOGY

**Криничко В.В.** Динаміка суб'єктивних та об'єктивних показників у хворих з сіалоаденоїтом до та після програмованої сенсорної депривації

**Krinichko V.V.** Dynamics of subjective and objective indicators in patients with sialoadenitis before and after the programmed sensory deprivation

#### НЕОНАТОЛОГІЯ

#### NEONATOLOGY

**Родич О.Ю., Гутор Т.Г.** Вплив довкілля та інших чинників ризику на народження дітей з малою масою тіла

**Rodych O.Yu., Hutor T.G.** Influence of the environment and other risk factors on the birth of children with small body weight

#### АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

#### OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

**Коломієнченко Т.В., Аношина Т.М.** Фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень при асоціації ВІЛ та герпес-вірусної інфекції

**Kolomiichenko T.V., Anoshina T.M.** Risk factors obstetric and perinatal complications of the association of HIV and herpes virus infection

**Таравнех Д.Ш.** Особливості структури і функції ендометрія у пацієнток з тромбофілією і невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі

**Tarawneh D.Sh.** Characteristics of structure and function of endometrium in patients with thrombophilia and unsuccessful IVF attempts in the anamnesis

#### ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ

#### GENERAL SURGERY

**Михайлузов Р.Н., Негодуйко В.В., Ромаев С.Н.** Использование способа интравульнарной ультразвуковой визуализации раневого канала при исследовании огнестрельных ран

**Mikhaylusov R.N., Negoduyko V.V., Romaev S.N.** Using of the method of ultrasound imaging intrawound channel in the investigation of gunshot wounds

**ОНКОЛОГІЯ**

**Ключко Е.А.** *Оценка метода соноэластографии у больных при местно-распространенном раке шейки матки*

**Klyuchko E.A.** *Evaluation of sonoelastography method in patients with locally advanced cervical cancer* 109

**ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ**

**Лупур А.В.** *Прогностичні аспекти застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу*

**Lupyr A.V.** *Prognostic aspects of bacterial autovaccine use in complex treatment of polypous rhinosinusitis* 115

**СТОМАТОЛОГІЯ**

**Карнаух О.В.** *Застосування препарату «Бабіноорм» у комплексі лікувально-профілактичних заходів щодо карієсу постійних зубів у дітей з кислотозалежними хворобами*

**Karnaukh O.V.** *Use of «Babynorm» in complex of treatment and prophylactic measures in children with caries of permanent teeth on the background of acid-dependent diseases* 120

**Кондратова І.Ю., Назарян Р.С., Хоценко А.О., Кривенко Л.С.** *Закономірності розвитку та формування зубоцелюної системи дітей, народжених передчасно*

**Kondratova I.Yu., Nazaryan R.S., Khotsenko A.O., Kryvenko L.S.** *Development and dentition formation tendencies in children born prematurely* 125

**ГІГІЄНА**

**Назарян Р.С., Іскоростенська О.В.** *Особливості раціону харчування дітей з синдромом Дауна як один з факторів ризику виникнення стоматологічних захворювань*

**Nazaryan R.S., Iskorostenska O.V.** *Dietary features of children with Down syndrome as one of the risk factors of dental diseases' onset* 128

**ONCOLOGY****OTORHINOLARYNGOLOGY****STOMATOLOGY****HYGIENE**

## ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 615.33:616.34

*Б.І. Гушилик**ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України», м. Харків***ЗАСТОСУВАННЯ НАПІВСИНТЕТИЧНИХ ПЕНІЦИЛІНІВ  
У СКЛАДІ ПРОТИМІКРОБНИХ КОМПОЗИЦІЙ  
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ  
ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ**

Проведено аналіз експериментальних даних щодо визначення ефективності нових антимікробних композицій у формі гранул на основі напівсинтетичних пеніцилінів для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту бактеріального генезу. Визначено спектр їх протимікробної активності до найбільш значущих збудників гострих кишкових інфекцій. Показано доцільність використання інгредієнтів рослинного походження як допоміжних речовин поряд з антибактеріальними засобами та антибіотиками. Обґрунтовано необхідність подальшого застосування оптимальних композицій для адекватного лікування інфекційних захворювань шлунково-кишкового тракту.

**Ключові слова:** протимікробні композиції, напівсинтетичні пеніциліни, допоміжні речовини рослинного походження, антимікробна активність, гострі кишкові інфекції.

Гострі кишкові інфекції залишаються однією з найважливіших проблем охорони здоров'я. За даними ВООЗ, серед інфекційних хвороб найбільш поширеними у світі поряд з гострими респіраторними захворюваннями є бактеріальні та вірусні діареї [1–3]. В багатьох країнах інфекційна діарея є однією з основних причин дитячої смертності [4].

Постійна еволюція бактерій і залучення у патологічний процес умовно-патогенних мікроорганізмів зумовлюють суттєві зміни етіологічної структури інфекційних захворювань [5, 6]. Важливим фактором, який знижує ефективність лікувальних заходів при інфекційних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, є виникнення штамів мікроорганізмів, резистентних до антибактеріальних та антисептичних препаратів унаслідок їх широкого застосування [7–11]. У зв'язку з цим розробка препаратів з високими антимікробними властивостями щодо найбільш значущих збудників кишкових інфекцій є актуальним завданням сучасної гастроентерології.

Вибір антибактеріальної терапії і необхідність її використання у хворих з кишковими інфекціями залежить як від етіології діареї, так і від особливостей організму пацієнта [12]. Загальноприйнятим вважається, що при секреторних кишкових інфекціях специфічна антибактеріальна терапія не показана, оскільки найчастіше етіологічними чинниками є віруси. Використання антибактеріальних препаратів є доцільним при лікуванні інвазивних діарей, що спричиняються патогенною мікрофлорою, у відношенні до якої антибактеріальні препарати забезпечують терапевтичний ефект [13].

Протимікробний засіб для лікування бактеріальних діарей повинен справляти бактерицидну дію на збудник і досягати максимальної концентрації безпосередньо в кишечнику. Крім того, бажано, щоб препарат чинив мінімальну побічну дію на макроорганізм.

Сьогодні поряд з пошуками нових антимікробних препаратів має місце поширення

© Б.І. Гушилик, 2015

в медичній практиці комбінованої терапії антибіотиками та антисептиками. На думку провідних фахівців, існує ряд суттєвих аргументів необхідності застосування декількох антимікробних засобів. Їх слід використовувати при захворюваннях полімікробної етіології, коли мікробні асоціації мають низький рівень чутливості до антисептиків і антибіотиків, захворюваннях з тяжким перебігом інфекції, які потребують термінового антимікробного лікування [13].

Мета дослідження – розробка нових високоактивних протимікробних композицій на основі напівсинтетичних пеніцилінів, антимікробних засобів та речовин рослинного походження, які дозволять підвищити ефективність лікування захворювань шлунково-кишкового тракту бактеріального генезу.

**Об'єкт і методи.** Дослідження проводились у лабораторії протимікробних засобів ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України».

Об'єктом дослідження були сконструйовані композиції у формі гранул на основі напівсинтетичних антибіотиків – ампіциліну і

амоксициліну та протимікробних засобів – декаметоксину і нітазолу.

Як допоміжні інгредієнти застосовували речовини рослинного походження з адсорбуючими і обволікаючими властивостями – пектин, мікрокришталеву целюлозу (МКЦ) та крохмаль. Для покращання органолептичних властивостей використовували корегенти смаку – цукор та гліцерин. Спиртовий розчин сорбінової кислоти використовували як консервант, який забезпечує стабільність лікарської форми протягом терміну придатності. Для нормалізації водно-електролітної рівноваги використовували натрію хлорид. При формуванні технологічної маси для приготування гранул застосовували цукор та МКЦ. Зволоження технологічної маси створюваних композицій проводили за допомогою очищеної води.

Для вивчення протимікробної активності в експерименті було застосовано 3 зразки композицій з різними концентраціями ампіциліну (табл. 1) та 3 зразки композицій з різними концентраціями амоксициліну (табл. 2). Контролем були чисті субстанції антибіотиків.

Таблиця 1. Склад експериментальних композицій № 1–3, г

Антибіотик і допоміжні речовини	№ 1	№ 2	№ 3	К1	К2
Ампіцилін	0,50	0,25	0,125	0,5	0,25
Нітазол	0,05	0,05	0,05	–	–
Декаметоксин	0,001	0,001	0,001	–	–
Кислота сорбінова	0,04	0,04	0,04	–	–
Натрію хлорид	0,09	0,09	0,09	–	–
Гліцерин	0,01	0,01	0,01	–	–
Пектин	0,10	0,10	1,00	–	–
МКЦ	1,00	1,00	1,00	–	–
Крохмаль	1,50	1,50	1,50	–	–
Цукор	≤10,0	≤10,0	≤10,0	–	–

Таблиця 2. Склад експериментальних композицій № 4–6, г

Антибіотик і допоміжні речовини	№ 4	№ 5	№ 6	К1	К2
Амоксицилін	0,25	0,125	0,06	0,25	0,125
Нітазол	0,05	0,05	0,05	–	–
Декаметоксин	0,001	0,001	0,001	–	–
Кислота сорбінова	0,04	0,04	0,04	–	–
Натрію хлорид	0,09	0,09	0,09	–	–
Гліцерин	0,01	0,01	0,01	–	–
Пектин	0,10	0,10	1,00	–	–
МКЦ	1,00	1,00	1,00	–	–
Крохмаль	1,50	1,50	1,50	–	–
Цукор	≤10,0	≤10,0	≤10,0	–	–

Дослідження протимікробної активності створених композицій проводили за методом дифузії в агар (метод колодязів) [14]. Показником протимікробної активності був розмір зони затримки росту тест-мікробів, яка утворюється в агарових середовищах на чашках Петрі. Діаметр зон затримки росту з урахуванням діаметра колодязя виміряли з точністю до 1 мм, при цьому орієнтувались на повну відсутність видимого росту. Мікробіологічною моделлю був набір музейних референтна клінічних штамів (табл. 3). Мікробне на-

*Y. enterocolitica*, *H. alvei* і *B. anthracoides*, яка була на одному рівні з антибіотиком *per se* у дозі 0,5 г (К1). Помірну чутливість до композицій № 1 та 2 проявили культури *S. albicans* і *S. faecalis*. Діаметр зон затримки росту всіх інших досліджених культур коливався в межах 16–25 мм, що свідчить про їх чутливість до композицій № 1 і 2. Композиція № 3, в якій концентрація антибіотика була 0,125 г, мала трохи меншу антимікробну активність. Експериментальні дані, отримані при дослідженні антимікробної активності композиції

Таблиця 3. Перелік музейних та клінічних мікроорганізмів, які використані при дослідженні експериментальних композицій

Мікроорганізм	Кількість використаних штамів	Організація, з якої одержано даний штам
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	1	Лаб. загальної мікробіології з Музеєм мікроорганізмів ДУ «ІМІ НАМН»
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	1	-/-
<i>Proteus vulgaris</i> ATCC 4636	1	-/-
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	1	-/-
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	1	-/-
<i>Candida albicans</i> ATCC 885-653	1	-/-
<i>Citrobacter freundii</i>	1	Кафедра мікробіології ХМАПО
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	-/-
<i>Hafnia alvei</i>	1	-/-
<i>Proteus mirabilis</i>	1	-/-
<i>Serratia marcescens</i>	1	-/-
<i>Yersinia enterocolitica</i>	1	-/-
<i>Streptococcus faecalis</i> NCTC 6783	1	-/-
<i>Klebsiella pneumonia</i> NCTC 5055 тип 2К	1	-/-
<i>Salmonella enteritidis</i> ГИСК 2640	1	-/-
<i>Bacillus anthracoides</i> 1312	1	-/-

вантаження до музейних та клінічних штамів становило  $10^6$  та  $10^7$  колонієутворюючих одиниць у мілілітрі (КУО/мл).

З використанням методу дифузії в агар вивчали діапазон антибактеріальної дії шість складів у порівнянні з активністю окремо взятих антибіотиків *per se* (в чистому виді) в різних концентраціях, які проводили у п'яти повтореннях.

**Результати та їх обговорення.** Вивчивши протимікробну дію експериментальних композицій № 1–3, до складу яких увійшов ампіцилін у концентраціях 0,5; 0,25 та 0,125 г (табл. 4), ми встановили високу антимікробну активність композицій № 1 та 2 у відношенні до *S. aureus*, *B. subtilis*, *C. freundii*, *E. aerogenes*,

№ 2 та ампіциліну *per se* в тій самій дозі, що увійшла у склад К2, свідчать про більш високу активність композиції.

Результати досліджень з вивчення антимікробної активності композицій № 4–6, до складу яких входить амоксицилін у дозі 0,250; 0,125 та 0,063 г, представлені у табл. 5.

Високу антимікробну активність у відношенні до найбільшої кількості досліджених штамів мікроорганізмів, а саме: до *S. aureus*, *E. coli*, *C. albicans*, *P. vulgaris*, *S. faecalis*, *B. subtilis*, *C. freundii*, *E. aerogenes*, *Y. enterocolitica*, *H. alvei*, *S. enteritidis*, *B. anthracoides*, проявили композиції № 4 і 5. Даний показник був на одному рівні з активністю антибіотика *per se* у дозі 0,250 г (К1). Чутли-

Таблиця 4. Протимікробна активність композицій з ампіциліном № 1–3

Штами мікроорганізмів	Діаметр зони затримки росту, мм				
	№ 1	№ 2	№ 3	K1	K2
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	35,0	33,0	23,0	31,0	25,0
<i>E. coli</i> ATCC 25922	26,0	22,0	18,0	25,0	20,0
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	25,0	23,0	17,0	23,0	17,0
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	14,0	12,0	10,0	15,0	12,0
<i>S. faecalis</i> NCTC 6783	14,0	14,0	P	10,0	P
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	17,0	15,0	P	17,0	10,0
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	32,0	30,0	24,0	30,0	26,0
<i>K. pneumonia</i> NCTC 5055	27,0	24,0	15,0	25,0	15,0
<i>C. freundii</i>	32,0	30,0	22,0	30,0	24,0
<i>E. aerogenes</i>	33,0	33,0	20,0	30,0	25,0
<i>P. mirabilis</i>	25,0	22,0	17,0	26,0	15,0
<i>S. marcescens</i>	17,0	15,0	14,0	17,0	12,0
<i>Y. enterocolitica</i>	32,0	25,0	20,0	32,0	24,0
<i>H. alvei</i>	30,0	25,0	18,0	29,0	23,0
<i>S. enteritidis</i> ГИСК 2640	23,0	20,0	15,0	25,0	18,0
<i>B. anthracoides</i> 1312	29,0	27,0	20,0	30,0	22,0

Примітка. P – резистентність.

Таблиця 5. Протимікробна активність композицій з амоксициліном № 4–6

Штами мікроорганізмів	Діаметр зони затримки росту, мм				
	№ 4	№ 5	№ 6	K1	K2
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	30,0	30,0	24,0	30,0	29,0
<i>E. coli</i> ATCC 25922	26,0	25,0	22,0	28,0	22,0
<i>P. vulgaris</i> ATCC 4636	29,0	26,0	20,0	28,0	25,0
<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	31,0	28,0	23,0	30,0	24,0
<i>S. faecalis</i> NCTC 6783	33,0	30,0	24,0	35,0	27,0
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	22,0	20,0	18,0	21,0	18,0
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	32,0	28,0	24,0	32,0	26,0
<i>K. pneumonia</i> NCTC 5055	22,0	19,0	16,0	20,0	17,0
<i>C. freundii</i>	27,0	26,0	22,0	29,0	25,0
<i>E. aerogenes</i>	33,0	29,0	22,0	30,0	24,0
<i>P. mirabilis</i>	25,0	22,0	17,0	24,0	20,0
<i>S. marcescens</i>	24,0	24,0	16,0	26,0	18,0
<i>Y. enterocolitica</i>	34,0	30,0	23,0	35,0	27,0
<i>H. alvei</i>	33,0	29,0	18,0	32,0	24,0
<i>S. enteritidis</i> ГИСК 2640	29,0	26,0	20,0	29,0	26,0
<i>B. anthracoides</i> 1312	34,0	29,0	20,0	36,0	25,0

вість мікроорганізмів до композиції № 6, до якої ввійшов антибіотик з найменшою концентрацією, була на середньому рівні та коливалась у межах 16–24 мм. Результати досліджень свідчать про більш високу протимікробну активність композиції № 5, ніж амоксициліну *per se* (K1) у тій самій концентрації. Зменшення концентрації антибіотика у складі композиції № 5 не привело до зниження її протимікроб-

них властивостей, що свідчить про синергічну дію амоксициліну, нітазолу та декаметоксину.

Таким чином, результати експериментального визначення протимікробної активності розроблених композицій свідчать про зможу зниження концентрації діючих речовин у порівнянні з їх традиційними терапевтичними дозами, що в перспективі надасть можливість розробки нових ори-

гінальних комбінованих препаратів проти-мікробної дії для лікування гострих кишкових інфекцій.

#### Висновки

1. Створено шість нових композицій, до складу яких входять антибіотики (ампіцилін, амоксицилін), протимікробні засоби (декаметоксин, нітазол) та допоміжні речовини природного і синтетичного походження (кислота сорбінова, натрію хлорид, гліцерин, пектин, мікрокристалева целюлоза, крохмаль, цукор).

2. За результатами мікробіологічних досліджень на 16 штаммах музейних та клінічних збудників гострих кишкових інфекцій визначено, що оптимальними були композиція № 2 з вмістом ампіциліну 0,250 г та композиція № 5, яка містила амоксицилін у дозі 0,125 г, тому що рівень їх протимікробної активності був на рівні з антибіотиками *per se* у більш високих дозах.

#### Список літератури

1. Острые кишечные инфекции: современные аспекты этиопатогенеза, место пробиотиков в терапии / Е. И. Краснова, Н. И. Хохлова, А. В. Васюнин [и др.] // Педиатрия. – 2015. – № 3. – С. 80–84.

2. Смолянкин Н. Н. Клиническая и микробиологическая эффективность антибактериальной терапии острых кишечных инфекций с инвазивным типом диареи у детей / Н. Н. Смолянкин, А. И. Грекова, Л. П. Жаркова // Детские инфекции. – 2015. – Т. 14, № 1. – С. 27–30.

3. Современные подходы к рациональной терапии бактериальных диарей / М. К. Бехтерева, А. М. Лукьянова, Т. С. Хорошева [и др.] // Лечащий врач. – 2014. – № 12. – С. 54–57.

4. Hatchette T. F. Infectious diarrhea: when to test and when to treat / T. F. Hatchette, D. Farina // CMAJ. – 2011. – V. 183. – P. 339–344.

5. Инфекционные болезни : учебник / [О. А. Голубовская, М. А. Андрейчин, А. В. Шкурба и др.] ; под ред. О. А. Голубовской. – К. : ВСИ «Медицина», 2014. – 86 с.

6. Антрекайте Н. А. Антитоксические циркулирующие иммунные комплексы в крови больных с острыми кишечными инфекциями / Н. А. Антрекайте, О. Ф. Белая, С. Г. Пак // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 47.

7. Фундаментальная проблема: антибиотики и резистентность // Фармацевт – практик : науково-популярний та станово-побутовий журнал. – 2007. – № 7/8. – С. 24.

8. Щербак И. Б. Резистентность микроорганизмов: эра антибиотиков уходит в Лету? / И. Б. Щербак // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 3. – С. 16–17.

9. Изучение молекулярных механизмов резистентности к аминогликозидным антибиотикам возбудителей сальмонеллеза / А. В. Зубрицкий, Е. Н. Ильина, С. А. Стрельченко [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 56, № 9/10. – С. 7–12.

10. Римша О. В. Формування резистентності мікроорганізмів до антисептичних препаратів / О. В. Римша, В. В. Сухляк // Профілактична медицина. – 2012. – № 3–4 (19). – С. 37–40.

11. Сорокоумова Л. К. Формування резистентності у бактерій в присутності антисептичних препаратів / Л. К. Сорокоумова // Вісник морфології. – 2008. – № 14 (2). – С. 344–346.

12. Захаренко С. М. Этиотропная терапия острых кишечных инфекций / С. М. Захаренко // Лечащий врач : медицинский научно-практический журнал. – 2009. – № 2. – С. 60–63.

13. Шаджалилова М. С. Клиническая картина и лечение острых кишечных инфекций у детей на современном этапе / М. С. Шаджалилова // Казан. мед. журнал. – 2015. – Т. 96, № 1. – С. 37–42.

14. Сидоренко С. В. Антибиотикограмма: диско-диффузионный метод. Интерпретация результатов / С. В. Сидоренко, В. Е. Колупаев. – М. : Изд-во «Арина», 1999. – 31 с.

**Б.И. Гушиллик**

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ В СОСТАВЕ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА**

Проведен анализ экспериментальных данных, касающихся определения эффективности новых противомикробных композиций в форме гранул на основе полусинтетических пенициллинов для лечения желудочно-кишечных заболеваний бактериального генеза. Определен спектр их антимикробной активности к наиболее значимым возбудителям острых кишечных инфекций. Показана целесообразность применения ингредиентов растительного происхождения в качестве вспомогательных веществ наряду с антибактериальными средствами и антибиотиками. Обоснована необходимость дальнейшего применения оптимальных композиций для адекватного лечения инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта.

**Ключевые слова:** *противомикробные композиции, полусинтетические пенициллины, вспомогательные вещества растительного происхождения, антимикробная активность, острые кишечные инфекции.*

**B.I. Gushilik**

**USE OF SEMISYNTHETIC PENICILLINS AS PART OF ANTIMICROBIAL COMPOSITION FOR TREATMENT OF INFECTIOUS GASTROINTESTINAL DISEASES**

The analysis of the experimental data determined the efficacy of new antimicrobial compositions with semisynthetic penicillins for the treatment for curing of gastrointestinal diseases with bacterial genesis was carried out. The spectrum of antimicrobial activity to the most important pathogens of acute enteric infections was determined. It was shown the feasibility of plant-derived ingredients as excipients along with antibacterial agents and antibiotics. The necessity of further application of the optimum compositions for the adequate treatment of infectious diseases of the gastrointestinal tract was substantiated.

**Keywords:** *antimicrobial compositions, semisynthetic penicillins, auxiliary substances of phytogenous, antimicrobial activity, acute enteric infections.*

*Поступила 17.11.15*

УДК 615.234:547.857.4

*Е.А. Дученко, В.И. Корниенко, Б.А. Самура\*, Е.В. Ладозубец,  
Д.Г. Иванченко\*\*, Н.И. Романенко\*\**

### **ЗАВИСИМОСТЬ АНТИЭКССУДАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ ОТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ 7-(2-ГИДРОКСИ-3-*n*-МЕТОКСИФЕНОКСИ)ПРОПИЛ-8- ЗАМЕЩЕННЫХ ТЕОФИЛЛИНА**

*Харьковская государственная зооветеринарная академия  
\*Национальный фармацевтический университет, г. Харьков  
\*\*Запорожский государственный медицинский университет*

Изучена антиэкссудативная активность 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенных теофиллина. Установлено, что соединение 5 ингибировало развитие экспериментального каррагенинового отека лапки у крыс на 36,7 %.

**Ключевые слова:** 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифенокси)пропил-8-замещенные теофиллина, антиэкссудативная активность.

Универсальной реакцией организма на внешние и внутренние раздражители является воспаление. Борьба с различными воспалительными заболеваниями – от обычной простуды и гриппа до тяжелых ревматических поражений – является важной проблемой современной медицины [1].

В развитии воспалительной реакции центральная роль принадлежит миграции лейкоцитов из микроциркуляторного русла в ткани. В реализации воспаления принимают участие интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, фактор активации тромбоцитов, цитокины, лейкотриен В<sub>4</sub>, а также простагландины, которые участвуют в развитии воспалительной реакции и реализации возникновения боли и лихорадки.

При воспалительном происхождении боли применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [1, 2], которые оказывают противовоспалительный и анальгетический эффекты, обусловленные угнетающим влиянием на циклооксигеназу. НПВП представляют собой класс фармакологических веществ, терапевтическая активность которых связана с предотвращением развития или снижением интенсивности воспаления [3].

В последние годы представления о точках приложения НПВП в регуляции синтеза простагландинов существенно расширились и уточнены. Ранее считали, что циклооксигеназа (ЦОГ) является единственным ферментом, ингибирование которого снижает синтез простагландинов, участвующих в развитии воспаления и регулирующих функцию желудка, почек и других органов. Недавно были открыты две изоформы ЦОГ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), играющие различную роль в регуляции синтеза простагландинов. ЦОГ-2 регулирует синтез простагландинов, индуцированных различными провоспалительными стимулами, а ЦОГ-1 определяет продукцию простагландинов, принимающих участие в нормальных физиологических реакциях, не связанных с развитием воспаления [4, 5]. Предварительные результаты, полученные в опытах *in vitro*, свидетельствуют о том, что некоторые НПВП в равной степени ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2, в то время как другие в 10–30 раз сильнее подавляют ЦОГ-1, чем ЦОГ-2. Нарушение синтеза простагландинов ненаркотическими анальгетиками приводит к проявлению противовоспалительного, болеутоляющего и жаропонижающего эффектов.

© Е.А. Дученко, В.И. Корниенко, Б.А. Самура и др., 2015

Противовоспалительный эффект НПВП связан с угнетением в очаге воспаления активности ЦОГ-2 – ключевого фермента синтеза простагландинов, а угнетение изоформы ЦОГ-1 приводит к нарушению синтеза простагландинов класса E в слизистой оболочке желудка и развитию эрозивно-язвенного поражения [3, 6].

Ограничения противовоспалительной терапии НПВП обоих классов – неселективными и селективными блокаторами ЦОГ-2 – разочаровывают. Неселективные НПВП представляют угрозу развития язвенного поражения [4] вследствие снижения синтеза гастропротекторных простагландинов, а селективные блокаторы ЦОГ-2 несут угрозу развития тромботических осложнений, в том числе инфаркта миокарда [7]. Регуляция воспалительного процесса, являющегося ведущим патогенетическим звеном в развитии ряда заболеваний различного генеза, продолжает привлекать внимание как исследователей, так и клиницистов [1].

Умеренное противовоспалительное действие оказывает теofilлин [6], который уменьшает выход медиаторов из тучных клеток, подавляет образование свободных кислородных радикалов, синтез и высвобождение цитокинов. При поиске новых антиэкссудативных веществ [5, 8, 9] наше внимание привлекли новые производные 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина.

Цель настоящей работы – изучить зависимость антиэкссудативной активности от химической структуры 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина.

**Материал и методы.** В качестве объекта исследования взяты впервые синтезированные производные 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина (соединения 1–11). Синтез веществ осуществлен на кафедре биологической химии Запорожского государственного медицинского университета под руководством доктора фармацевтических наук, профессора Н.И. Романенко [10, 11].

Структура синтезированных веществ подтверждена с помощью современных физико-химических методов элементного анализа, УФ-, ИК-, ПМР- и масс-спектрометрии,

встречным синтезом, а чистоту синтезированных веществ контролировали методом тонкослойной хроматографии. В опытах на крысах линии Wistar массой 175–190 г на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением 1 % раствора каррагинина, изучена антиэкссудативная активность производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина. Исследуемые вещества в виде тонкодисперсной водной суспензии, стабилизированной твином-80, объемом 0,5 мл вводили внутривентриально в дозах 0,05 ДЛ<sub>50</sub>. Животным контрольной группы аналогичным путем в соответствующем объеме жидкости вводили изотонический раствор натрия хлорида и твин-80 в соответствующих дозах [12].

Через 30 минут под апоневроз задней лапки крысы вводили по 0,1 мл 1 % водной суспензии каррагинина. С помощью онкометра измеряли объем лапки у крыс до начала опыта и каждый час на протяжении 4 часов. Антиэкссудативную активность определяли по степени уменьшения экспериментального отека у опытных крыс в сравнении с таковым у крыс контрольной группы и выражали в процентах к контролю. В качестве препарата сравнения был использован диклофенак натрия в дозе 8 мг/кг. Степень угнетения отека вычисляли по формуле

$$\% \text{ угнетения} = \frac{V_k - V_o}{V_k} \cdot 100,$$

где  $V_k$  и  $V_o$  – объем лапки соответственно в контроле и опыте [12].

Экспериментальные исследования проведены в соответствии с положениями об использовании животных в биомедицинских исследованиях (Страсбург, 1986) и «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Киев, 2001), согласованы с требованиями «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, которых используют для экспериментальных и научных целей». Статистическую проверку данных проводили с использованием стандартного пакета анализа программы статистической обработки результатов версии Microsoft Office Excel 2003. Результаты представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки среднего значения. Достоверность различий между экспериментальными группами оценивали с помощью *t*-критерия Стью-

дента и U-критерия Манна–Уитни, компьютерной программы «Statistica® for Windows 7.0» (Statsoft Inc. № AXXR712D833214 Fan5), для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости  $p \leq 0,05$  [13].

**Результаты и их обсуждение.** Результаты изучения антиэкссудативной активности гетероциклических производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина приведены в таблице. Анализ данных свидетельствует о том, что

теofilлина 4-фенилпиперазин-1-ильный (соединение 1), *n*-пропиламиноновый (соединение 4), этиламиноновый (соединение 6) и *n*-бутиламиноновый (соединение 3) заместители, которые угнетали развитие каррагенинового отека лапки у крыс в среднем на 28,9; 26,5; 25,2 и 24,8 % соответственно.

Соединения 2, 8 и 9 проявили тенденцию к угнетению развития отека лапки у крыс в пределах от 3,1 до 10,2 %. Антиэкссудативная активность препарата сравнения диклофенака натрия в дозе 8 мг/кг составила 48,2 %.

*Противовоспалительная активность производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина (n=7)*

№	Шифр	R	Доза, мг/кг	Антиэкссудативная активность	
				объем лапки через 4 часа, мл	% угнетения отека лапки
1	γ-3510	(4-фенилпиперазин-1-ил)	14,3	1,63±0,06*	28,9
2	γ-3133	(3-имидазоллил-1-)пропиламино	21,5	2,19±0,08	3,1
3	γ-3132	<i>n</i> -бутиламино	13,8	1,70±0,11*	24,8
4	γ-3123	<i>n</i> -пропиламино	16,8	1,66±0,08*	26,5
5	γ-3122	диэтиламино	18,3	1,43±0,09*	36,7
6	γ-3121	этиламино	22,8	1,69±0,11*	25,2
7	γ-3120	диметиламино	21,9	1,51±0,10*	33,2
8	γ-3205	<i>n</i> -гексиламино	11,3	2,03±0,12	10,2
9	γ-3206	<i>n</i> -метилбензиламино	14,8	2,07±0,17	8,4
10	γ-3118	амино	26,8	1,48±0,14*	34,5
11	γ-3448	<i>m</i> -толиламино	22,1	1,57±0,13*	30,5
Диклофенак натрия			8,0	1,17±0,13*	48,2
Контроль			–	2,26±0,14	100

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

наиболее выраженный антиэкссудативный эффект проявило соединение 5 – 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-диэтиламинотеofilлин, которое в дозе 18,3 мг/кг через 4 часа после введения вызывало уменьшение отека лапки у крыс на 36,7 %. Замена в 8-м положении молекулы 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина диэтиламинового радикала (соединение 5) на аминовый (соединение 10), диметиламиновый (соединение 7), *m*-толиламиноновый (соединение 11) привела к снижению развития экспериментального каррагенинового отека лапки у крыс с 36,7 до 30,5 %.

Менее выраженное антиэкссудативное действие оказывают вещества, содержащие в 8-м положении молекулы 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных

Можно предположить, что противовоспалительный эффект впервые синтезированных производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина реализуется за счет снижения выброса медиаторов воспаления из тучных клеток и ингибирования экспрессии генов, ответственных за синтез воспалительных цитокинов.

Таким образом, среди изученных производных 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теofilлина выявлено соединение 5, которое оказывает выраженное противовоспалительное действие, но по антиэкссудативной активности незначительно уступает эталонному препарату сравнения «Диклофенак натрия».

#### Выводы

1. Выраженную антиэкссудативную активность проявило соединение 5 – 7-(2-гид-

рокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-диэтил-аминотеофиллин, которое вызывало у крыс уменьшение развития экспериментального каррагенинового отека на 36,7 %.

2. Производные 7-(2-гидрокси-3-*n*-метоксифеноксипропил-8-замещенных теофил-

лина являются перспективной группой органических веществ для последующего проведения целенаправленного синтеза и фармакологического скрининга в целях создания на их основе новых нестероидных противовоспалительных средств.

### Список литературы

1. *Насонов Е. Л.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов / Е. Л. Насонов // Российский медицинский журнал. – 2002. – Т. 10, № 4. – С. 206–212.
2. *Hinz B.* More pronounced inhibition of cyclooxygenase 2, increase in blood pressure, and reduction of heart rate by treatment with diclofenac compared with celecoxib and rofecoxib / B. Hinz, H. Dormann, K. Brune // *Arthritis Rheum.* – 2006. – № 54 (1) – P. 282–291.
3. Reduced risk of upper gastrointestinal ulcer complications with celecoxib, a novel COX-2 inhibitor / J. L. Goldstein, F. E. Silverstein, N. M. Agrawal [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2000. – V. 95. – P. 1681–1690.
4. *Сороцкая В. Н.* Желудочно-кишечные осложнения как одна из причин смерти больных ревматическими заболеваниями / В. Н. Сороцкая, А. Е. Каратеев // Научно-практическая ревматология. – 2005. – № 4. – С. 34–37.
5. *Kato M.* Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: investigation using human peripheral monocytes / M. Kato, S. Nishida, H. Kitasato // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2001. – № 53 (12). – P. 1679–1685.
6. Conformity research of antiexudative activity of the chemical structure among 7-benzoyl-8-substituted theophyllines / V. Kornienko, E. Tarasyavichyus, B. Samura, N. Romanenko // *Medicinos teoria u praktika.* – 2013. – V. 19, № 2. – P. 137–140.
7. Thrombosis in patients with connective tissue diseases treated with specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a report of four / L. J. Crofford, J. C. Oates, W. J. McCune [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2000. – V. 43. – P. 1891–1896.
8. *Kornienko V. I.* The dependence of antihypoxic activity on chemical structure in series of N-(3-methyl-7-acetylmethylxanthinil)-8-hihtrazine ammonium salts / V. I. Kornienko, B. A. Samura, N. I. Romanenko // *Med. J. Curierul Medical.* – 2013. – V. 56, № 2. – P. 78–81.
9. *Корниенко В. И.* Противовоспалительная активность аммониевых солей замещенных 1,3,7-триметилимидазо[1,2-*f*]-ксантинил-8-бутаноата / В. И. Корниенко, Б. А. Самура, М. И. Романенко // Ліки – людині. Сучасні проблеми створення, дослідження та апробації лікарських засобів : матеріали XXXI наук.-практ. конф. з міжнар. участю. – Харків, 2013. – С. 61–62.
10. Synthesis and biological activity of annelated xanthine derivatives / N. I. Romanenko, T. N. Rak, M. V. Nazarenko [et al.] // X International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Nov. 2013. – Tashkent–Bukhara, Republic of Uzbekistan, 2003. – P. 268.
11. Synthesis, physical-chemical and biological properties of 8-aminosubstituted 7- $\beta$ -hydroxy(oxo)alkyl(aryl)-xanthenes / N. I. Romanenko, V. I. Kornienko, O. A. Pakhomova [et al.] // X International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds, Nov. 2013. – Tashkent–Bukhara, Republic of Uzbekistan, 2013. – P. 269.
12. Доклінічні дослідження лікарських засобів / під ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіцена, 2001. – С. 433–443.
13. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.

**К.А. Дученко, В.І. Корнієнко, Б.А. Самура, О.В. Ладозубець, Д.Г. Іванченко, М.І. Романенко**  
**ЗАЛЕЖНІСТЬ АНТИЕКСУДАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ВІД ХІМІЧНОЇ СТРУКТУРИ В РЯДІ**  
**ПОХІДНИХ 7-(2-ГІДРОКСИ-3-*n*-МЕТОКСИФЕНОКСИ)ПРОПІЛ-8-ЗАМІЩЕНИХ ТЕОФІЛІНУ**

Вивчено антиексудативну активність похідних 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропіл-8-заміщених теофіліну. Встановлено, що сполука 5 інгібувала розвиток експериментального каррагенінового набряку лапки у щурів на 36,7 %.

*Ключові слова:* 7-(2-гідрокси-3-*n*-метоксифеноксипропіл-8-заміщені теофіліну, антиексудативна активність.

**Е.А. Duchenko, V.I. Kornienko, B.A. Samura, E.V. Ladogubets, D.G. Ivanchenko, N.I. Romanenko**  
**CHEMICAL STRUCTURE-ANTIEXUDATIVE ACTIVITY RELATIONSHIP IN THE SERIES OF 7-(2-**  
**HYDROXY-3-*n*-METHOXY)PROPYL-8-SUBSTITUTED THEOPHYLLINE**

Antiexudative activity of 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline was studied. It is found, that the compound 5 inhibits the development of experimental carrageenan rat paw edema by 36,7 %.

*Keywords:* 7-(2-hydroxy-3-*n*-methoxyphenoxy)propyl-8-substituted theophylline, antiexudative activity.

*Поступила 30.11.15*

УДК 616-091.0:616-002.153:616-092.9

*И.В. Ковач, Л.И. Кравченко, В.В. Гаргин\**

*Днепропетровская медицинская академия*

*\*Харьковский национальный медицинский университет*

## **АКТИВНОСТЬ ИНДУЦИБЕЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ РЕЦИДИВИРУЮЩЕМ АФТОЗНОМ СТОМАТИТЕ**

Исследовали активность индуцибельной фракции синтазы оксида азота (iNOs) в мягких тканях ротовой полости экспериментальных животных при моделировании хронического рецидивирующего афтозного стоматита. Выявлено, что при данном заболевании формируется комплекс эрозивно-язвенных изменений с сопутствующими воспалительными, дистрофическими, дисциркуляторными процессами, сопровождающимися повышением активности iNOs более чем в 2 раза – с  $(0,21 \pm 0,05)$  до  $(0,79 \pm 0,06)$  у. е. Степень активности iNOs более выражена в зонах, непосредственно прилегающих к зонам эрозий, очагах формирования язвенных дефектов.

**Ключевые слова:** *хронический рецидивирующий афтозный стоматит, синтаза оксида азота, гистология, эксперимент.*

Хронический рецидивирующий афтозный стоматит относится к группе хронических воспалительных язвенных заболеваний слизистой оболочки ротовой полости [1, 2]. Первоначально данное состояние было описано Иоганном фон Микулич-Радецким в 1898 году [2]. При хроническом рецидивирующем афтозном стоматите формируются одна или несколько болезненных эрозий и (или) язв в различных регионах слизистой оболочки полости рта [3]. Такие поражения окружены эритематозным венчиком, в то время как другие участки слизистой оболочки полости рта остаются неизменными. При этом наиболее распространенными зонами поражений являются участки, покрытые неороговевающим эпителием [3, 4].

Последнее десятилетие характеризуется пристальным изучением роли нарушения обмена оксида азота, в частности эндотелиальной фракции синтазы оксида азота (eNOs), при патологических процессах ротовой полости [5, 6]. При этом относительно хронического рецидивирующего афтозного стоматита существуют данные, как подтверждающие, так и опровергающие роль eNOs в его развитии [5, 7]. С нашей точки зрения, в сложившейся ситуации целесообразным яв-

ляется изучение активности другой фракции синтазы оксида азота, а именно индуцибельной (iNOs), учитывая имеющееся предложение рассматривать уровень оксида азота как маркер активности течения хронического рецидивирующего афтозного стоматита [8].

Целью настоящего исследования явилось выявление активности индуцибельной фракции синтазы оксида азота в мягких тканях ротовой полости экспериментальных животных при моделировании хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

**Материал и методы.** Для морфологического изучения состояния тканей слизистой оболочки ротовой полости при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите в целях исключения влияния соматической патологии и социальных факторов нами поставлен эксперимент на 8 экспериментальных животных (кроли-самцы голландской породы в возрасте 9 месяцев), у которых путем sensibilization вызывали развитие эрозивно-язвенных поражений ротовой полости по типу афтозных поражений при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите. После рутинной проводки фрагменты мягких тканей ротовой полости со сформировавшимися эрозиями и язвами окрашивали гематоксилином

© *И.В. Ковач, Л.И. Кравченко, В.В. Гаргин, 2015*

и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Иммуногистохимическое исследование проводили постановкой непрямо́й иммунопероксидазной реакции с моноклональными антителами к индуцибельной фракции NO-синтазы фирмы Thermo scientific (РФ). Реакцию визуализировали с помощью набора UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific, РФ).

Микропрепараты изучали на микроскопе «Olympus BX-41» (Япония) с последующей обработкой программой «Olympus DP-soft version 3.2», с помощью которой определяли интенсивность иммуногистохимических реакций и проводили морфометрическое исследование.

**Результаты и их обсуждение.** При осмотре слизистой ротовой полости животных, у которых проводилась сенсibilизация тканей, выявлены язвенные дефекты округлой или овальной формы диаметром до 5 мм с западающей поверхностью, покрытой белесоватым налетом. При изучении гистологических препаратов животных данной группы определено, что слизистая ротовой полости покрыта многослойным плоскоклеточным неороговевающим эпителием, за исключением поверхности десны, где эпителий ороговевающий. В препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, выявляются некротические, преимущественно эрозивные, повреждения (рис. 1), но встречаются и язвенные дефекты.

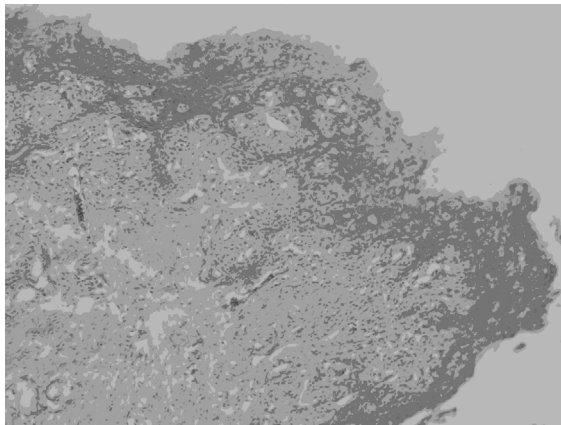


Рис. 1. Резкое очаговое истончение плоскоклеточного эпителия, множественные эрозии. Наличие эозинофилов в составе воспалительного инфильтрата как в эпителии, так и в собственной пластинке слизистой. Окраска гематоксилином и эозином,  $\times 100$

Толщина плоскоклеточного эпителия неоднородная, наблюдаются участки как его истончения до одного–двух рядов клеток, так и неравномерного утолщения, при этом последние встречаются как вокруг язвенных дефектов, так и в отдалении (рис. 2).

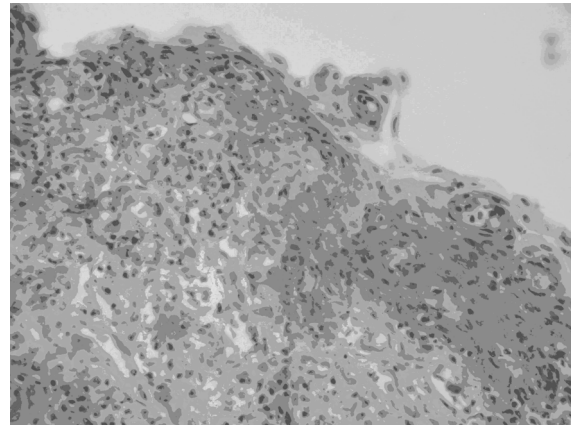


Рис. 2. Резкое истончение эпителиального пласта в результате некробиотических процессов. Обилие апоптотических частичек. Воспалительный инфильтрат представлен преимущественно эозинофилами,  $\times 400$

Многослойный плоский эпителий местами был значительно истончен, с участками атрофии и некроза, достигавшими в некоторых местах подслизистой основы. Между участками атрофии многослойный плоский эпителий неравномерно утолщен вследствие пролиферации клеток зернистого, шиповатого и – в меньшей мере – базального слоев, умеренно выраженного папилломатоза. При этом в таких участках эпителия наблюдаются активные признаки пролиферации (рис. 1, 2).

В результате пероксидазной реакции с индуцибельной фракцией NO-синтазы в исследуемой группе выявлено выраженное окрашивание с наличием зон большей и меньшей интенсивности, закономерность распределения которых выявить только на препаратах с индуцибельной фракцией NO-синтазы не удается. При этом в эпителиальном пласте появляются зоны активности индуцибельной фракции (рис. 3). При цитометрическом исследовании установлено увеличение активности реакции с  $(0,21 \pm 0,05)$  у. е. в группе интактных животных до  $(0,79 \pm 0,06)$  у. е. в исследуемой группе ( $p < 0,05$ ).

При сопоставлении препаратов, окрашенных гематоксилином и эозином, по ван

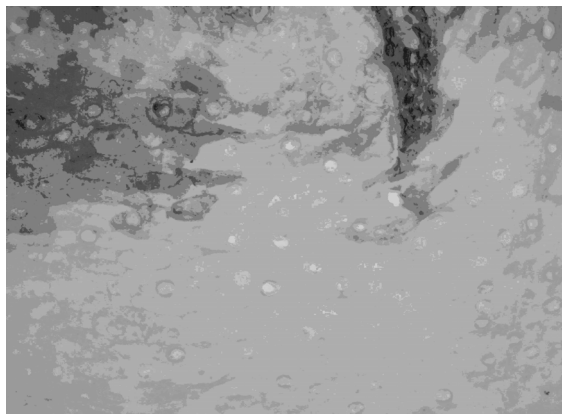


Рис. 3. Фокус активной индуцибельной NO-синтазы в толще эпителиального пласта. Peroxidазная реакция с моноклональными антителами к индуцибельной NO-синтазе,  $\times 400$

Гизону, с результатами иммуногистохимического исследования мы выявили, что степень активности индуцибельной фракции NO-синтазы наиболее выражена в зонах, непосредственно прилегающих к зонам эрозий, очагах формирования язвенных дефектов, где встречаются участки, соответствующие  $(0,93 \pm 0,07)$  у. е.

Результаты нашей работы сочетаются с ранее опубликованными данными о том, что при некоторых формах хронического рецидивирующего афтозного стоматита увеличивается активность оксида азота [8]. Более того, высказывается предположение, что именно активность оксида азота может служить критерием активности стоматита, поскольку данное заболевание характеризуется наличием периодов обострения и ремиссии. В случае выявления факта, свидетельствующего о том, что повышение активности оксида азота предшествует обострению, можно использовать его как обоснование для проведения профилактических мероприятий, направленных на предупреждение развер-

нутой клинической картины хронического рецидивирующего афтозного стоматита.

Безусловно, такие данные могут противоречить сложившемуся представлению о благоприятном эффекте оксида азота. Но в данном случае, учитывая, с одной стороны, исключение генной детерминированности активности эндотелиальной фракции синтазы оксида азота [7], а с другой – наши данные, касающиеся повышения активности тканевой индуцибельной синтазы оксида азота, в сочетании с известными данными о неблагоприятных последствиях для тканей [9] именно активности данной фракции можно предположить, что именно повышение активности iNOs ведет к увеличению уровня NO при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите.

Таким образом, описанные нами морфологические изменения в тканях слизистой оболочки ротовой полости принято рассматривать как эрозивно-язвенные проявления при хроническом рецидивирующем афтозном стоматите с развитием сопутствующих воспалительных, дистрофических процессов при нарушении микроциркуляции, метаболических расстройств, в развитии которых принимает активное участие индуцибельная NO-синтаза.

#### Вывод

При хроническом рецидивирующем афтозном стоматите формируется комплекс эрозивно-язвенных изменений с сопутствующими воспалительными, дистрофическими и дисциркуляторными процессами, сопровождающимися повышением активности индуцибельной синтазы оксида азота более чем в 2 раза – с  $0,21 \pm 0,05$  до  $0,79 \pm 0,06$  у. е. Степень активности индуцибельной фракции NO-синтазы более выражена в зонах, непосредственно прилегающих к зонам эрозий, и в очагах формирования язвенных дефектов.

#### Список литературы

1. McCullough M. J. Recurrent aphthous stomatitis revisited: clinical features, associations, and new association with infant feeding practices? / M. J. McCullough, S. Abdel-Hafeth, C. Scully // J. Oral Pathol. Med. – 2007. – V. 36. – P. 615–620.
2. Slebioda Z. Recurrent aphthous stomatitis: genetic aspects of etiology / Z. Slebioda, E. Szponar, A. Kowalska // Postepy Dermatol. Allergol. – 2013. – V. 30 (2). – P. 96–102.
3. Talacko A. A. The patient with recurrent oral ulceration / A. A. Talacko, A. K. Gordon, M. J. Al-dred // Aust. Dent. J. – 2010. – V. 55, suppl. 1. – P. 14–22.

4. *Slebioda Z.* Etiopathogenesis of recurrent aphthous stomatitis and the role of immunologic aspects: literature review / *Z. Slebioda, E. Szponar, A. Kowalska* // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.)*. – 2014. – V. 62 (3). – P. 205–215.

5. The significance of serum nitric oxide levels in Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis / *M. Yildirim, V. Baysal, H. S. Inaloz, D. Doguc* // *J. Dermatol.* – 2004. – V. 31 (12). – P. 983–988.

6. Decreased nitric oxide production in patients with Behçet's disease / *A. Orem, B. Vanizor, G. Cimsit [et al.]* // *Dermatology*. – 1999. – V. 198. – P. 33–36.

7. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms are not associated with recurrent aphthous stomatitis / *J. A. Karasneh, R. Baszrafshani, M. Thornhill, W. E. Ollier* // *Arch. Oral Biol.* – 2009. – V. 54 (6). – P. 583–587.

8. Increased nitric oxide production in patients with Behçet's disease: is it a new activity marker? / *C. Evereklioglu, Y. Turkoz, H. Er [et al.]* // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – V. 46 (1). – P. 50–54.

9. Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase / *X. Q. Wei, I. G. Charles, A. Smith [et al.]* // *Nature*. – 1995. – V. 1, № 375 (6530). – P. 408–411.

***I.V. Ковач, Л.І. Кравченко, В.В. Гаргін***

#### **АКТИВНІСТЬ ІНДУЦИБЕЛЬНОЇ СИНТАЗИ ОКСИДУ АЗОТУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ РЕЦИДИВУЮЧОМУ АФТЗНОМУ СТОМАТИТІ**

Досліджено активність індукційної фракції синтази оксиду азоту (iNOs) у м'яких тканинах ротової порожнини експериментальних тварин при моделюванні хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту. Виявлено, що при даному захворюванні формується комплекс ерозивно-виразкових змін із супутніми запальними, дистрофічними та дисциркуляторними процесами, що супроводжуються підвищенням активності iNOs більш ніж у два рази –  $(0,21 \pm 0,05)$  до  $(0,79 \pm 0,06)$  у. о. Ступінь активності iNOs більш виражений у зонах, безпосередньо прилеглих до зон ерозій, осередках формування виразкових дефектів.

**Ключові слова:** *хронічний рецидивуючий афтозний стоматит, синтаза оксиду азоту, гістологія, експеримент.*

***I.V. Kovac, L.I. Kravchenko, V.V. Gargin***

#### **THE ACTIVITY OF INDUCIBLE NITRIC OXIDE SYNTHASE IN CHRONIC RECURRENT APHTHOUS STOMATITIS**

The activity of inducible nitric oxide synthase (iNOs) have been studied in soft tissues of the oral cavity of experimental animals in the modeling of chronic recurrent aphthous stomatitis. It was revealed, that the complex of formed changes in this disease as erosive and ulcerative with concomitant inflammatory, degenerative, dyscirculatory processes is accompanied by increasing of iNOs activity more than twice – from  $0,21 \pm 0,05$  to  $0,79 \pm 0,06$  standard units. Degree iNOs activity was more pronounced in the areas adjacent to areas of erosion and formation of ulcers.

**Keywords:** *chronic recurrent aphthous stomatitis, nitric oxide synthase, histology, experiment.*

*Постула 09.12.15*

УДК 615.361.018.8.013.014.41:616.831-005.1

*В.В. Лебединец, Л.В. Останкова\*, Т.Г. Дубрава\*, Н.А. Бондарович\*,  
М.В. Останков\*, Д.В. Лебединец, А.Н. Гольцев\**

*Центральная клиническая больница ГП «Укрзалізниця», г. Харьков  
\*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*

## **ПРИМЕНЕНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ КОРДОВОЙ КРОВИ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В МОДЕЛИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Приведены результаты экспериментального исследования по применению криоконсервированной кордовой крови человека (кККЧ) для коррекции иммунной системы у крыс линии Вистар с индукцией ишемического инсульта (ИИ), который моделировали окклюзией средней мозговой артерии в левом полушарии головного мозга. Исследование проведено на 147 здоровых крысах-самцах. Клеточную суспензию кККЧ вводили внутривенно через 6 ч после окклюзии средней мозговой артерии. Животные были разделены на группы: 1-я – интактные (контроль); 2-я – с индукцией ИИ, без лечения; 3-я – ИИ, лечение кККЧ; 4-я – ИИ, лечение кККЧ с церебролизин; 5-я – ИИ, лечение церебролизин. Показано, что у животных в остром периоде ИИ (1-е, 3-и сутки) имеются признаки дисрегуляции и иммунодефицита. Изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов заключаются в дефиците Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), увеличении количества естественных киллеров (CD16<sup>+</sup>) и уменьшении – Т-регуляторов (CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>). При применении кККЧ с церебролизин для лечения ИИ у крыс в большей степени, чем при применении только кККЧ или церебролизина, восстанавливались показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета. На 7-е сутки увеличивалось количество CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>-клеток, снижалась активность CD16<sup>+</sup>-клеток и уменьшалась концентрация циклических иммунных комплексов. К этому сроку у животных данной группы восстанавливались интегративная деятельность мозга и неврологический статус.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, церебролизин, криоконсервированная кордовая кровь, иммунный и неврологический статус.

Ишемический инсульт (ИИ) является наиболее частым видом цереброваскулярных заболеваний [1, 2]. В его патогенезе принимают участие иммунные механизмы (аутоиммунная агрессия, локальная воспалительная реакция) [3–7].

Современные исследования терапии цереброваскулярных заболеваний и в частности ишемии мозга связаны с применением нейротропных препаратов: «Фенотропил», «Холин», «Церебролизин» и др., действие которых направлено на репарацию нервной ткани [8–13], а также иммуномодуляторов, которые способны снизить воспалительную реакцию [14–16].

В настоящее время ведется поиск новых подходов к лечению острого церебрального инсульта. Клеточные технологии позволяют разрабатывать принципиально новые подходы к лечению ИИ [16–19]. В качестве агентов для клеточной терапии могут быть использованы клетки кордовой (пуповинной) крови человека (ККЧ) [19–25]. Благодаря многокомпонентному клеточному составу, наличию в ККЧ мезенхимальных стволовых клеток, способных дифференцироваться *in vitro* в нейроны, астроциты и олигодендроциты [16, 17, 24, 25], а также комплекса биологически активных соединений [13, 22, 26] нами предпринята попытка применения

© В.В. Лебединец, Л.В. Останкова, Т.Г. Дубрава и др., 2015

криоконсервированной ККЧ (кККЧ) для лечения больных с ИИ.

Преимущество применения кККЧ связано с возможностью ее сертификации, длительного хранения в жизнеспособном состоянии и применения в клинике по мере необходимости. Однако для этого необходимо экспериментальное обоснование применения кККЧ в клинике.

Цель настоящей работы – оценить влияние иммунокорректирующей терапии введением криоконсервированной кордовой крови у крыс с экспериментальным ишемическим инсультом.

**Материал и методы.** Экспериментальная работа выполнена на 147 крысах-самцах линии Вистар 6-месячного возраста, массой 180–200 г в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными III Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2010). Ишемический инсульт был смоделирован посредством окклюзии средней мозговой артерии (СМАо) в левом полушарии по методу [27], позволяющему получить стандартное повреждение, которое распространяется на неокортекс. Крыс наркотизировали кетамином (125 мг/кг) интраперитонеально.

Кордовую кровь человека криоконсервировали в одноразовых пластиковых пробирках («Nunc», США) на программном замораживателе в аутоплазме [28]. Образцы кККЧ хранили при  $-196^{\circ}\text{C}$  в низкотемпературном банке ИПКиК НАН Украины. В день эксперимента образцы с суспензией клеток кККЧ оттаивали на водяной бане при температуре  $40\text{--}41^{\circ}\text{C}$  [9]. Криоконсервированную кордовую кровь человека вводили крысам внутривентриально через 6 ч после СМАо по  $0,5\text{ мл}$  ( $5 \cdot 10^6$  клеток). Церебролизин в дозе  $0,1\text{ мл}$  на  $100\text{ г}$  массы животного вводили внутривентриально в течение 3 дней.

Крысы были разделены на пять групп: 1-я – интактные ( $n=7$ ); 2-я – с индукцией ИИ ( $n=35$ ); 3-я – ИИ + кККЧ ( $n=35$ ); 4-я – ИИ + кККЧ + церебролизин ( $n=35$ ); 5-я – ИИ + церебролизин ( $n=35$ ).

Проводили поведенческое и неврологическое тестирования животных на 7-е сутки развития ИИ и после лечения. В клеточном звене иммунитета исследовали субпопуляционный состав иммунокомпетентных клеток

селезенки методом проточной цитофлуориметрии с применением моноклональных антител к CD3-, CD4-, CD8-, CD25-молекулам (BD, США). В гуморальном звене иммунитета определяли концентрацию циклических иммунных комплексов (ЦИК) методом спектрофотометрии. Анализ проводили на 3-и, 7-е, 14-е и 28-е сутки развития ИИ и после лечения.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Statistica 7.0.

**Результаты и их обсуждение.** Диагностика иммунных нарушений имеет большое значение при развитии ИИ, поскольку отображает степень иммунодефицита на начальных стадиях заболевания, а также динамику, наблюдаемую в процессе лечения [4, 15, 29].

В ходе иммунологического исследования было показано, что у крыс с индукцией ИИ наблюдается развитие дисфункционального состояния в КЗИ. Количество общих Т-лимфоцитов ( $\text{CD}3^{+}$ ) уменьшалось уже на 1-е сутки, а к 7-м суткам эти изменения были значительными, их количество было в 5 раз меньше, чем у контрольных животных (табл. 1, рис. 1). Такая же закономерность характерна для показателей Т-хелперов ( $\text{CD}4^{+}$ ) и Т-супрессоров/цитотоксических клеток ( $\text{CD}8^{+}$ ). Количество  $\text{CD}4^{+}$ -клеток к 7-м суткам уменьшилось почти в 6 раз, а  $\text{CD}8^{+}$ -клеток – в 2 раза, что отражалось на показателях иммунорегуляторного индекса (ИРИ), который был достоверно выше контрольных значений в 2 раза. Данные изменения свидетельствуют о выраженном дисрегуляторном сдвиге тех клеток, которые участвуют в реализации иммуновоспалительной реакции. Отмечалось значительное увеличение популяции естественных киллеров ( $\text{CD}16^{+}$ ) на 1-е сутки (табл. 1, рис. 1). Такая активация естественных киллеров в 1-е сутки развития ИИ может быть связана с компенсаторными реакциями организма в ответ на супрессорный фактор, каким является индукция ИИ. Начиная с 3-х суток количество естественных киллеров ( $\text{CD}16^{+}$ ) и Т-регуляторов ( $\text{CD}4^{+}/\text{CD}25^{+}$ ) у всех крыс группы 2 уменьшалось и не восстанавливалось на 28-е сутки (табл. 1, рис. 1). Такое уменьшение количества Т-регуляторов указывает на неспособность организма животного про-

Таблиця 1. Показатели клеточного звена иммуни

Группа животных	Срок исследования, сутки	Популяционный	
		CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>
Контроль		20,4±2,2	16,7±0,9
ИИ	1-е	10,3±0,7*	8,7±0,6*
	3-и	8,2±0,6*	6,0±0,4*
	7-е	4,1±0,3*	2,9±0,2*
	28-е	16,2±1,8*	10,4±0,8*
ИИ + кККЧ	1-е	12,5±0,9*#	10,1±0,7*#
	3-и	13,9±1,0*#	9,9±0,6*#
	7-е	11,0±0,8*#	10,1±0,4*#
	28-е	20,1±0,9#	16,2±0,4#
ИИ + кККЧ + церебролизин	1-е	14,4±0,8*	13,1±0,9**@
	3-и	16,2±1,1**@	12,0±0,8**@
	7-е	13,3±0,9**@	11,8±0,7**@
	28-е	21,4±4,3#@	17,0±5,3#@
ИИ + церебролизин	1-е	11,0±0,8*	10,0±0,7**@
	3-и	10,3±0,9**@	7,3±0,6**@
	7-е	6,2±0,8**@	7,2±0,7**@
	28-е	16,8±1,2**@	12,4±1,4**

Примечание. Достоверные ( $p < 0,05$ ) различия по сравнению с показателями животных: Здесь и в табл. 2.

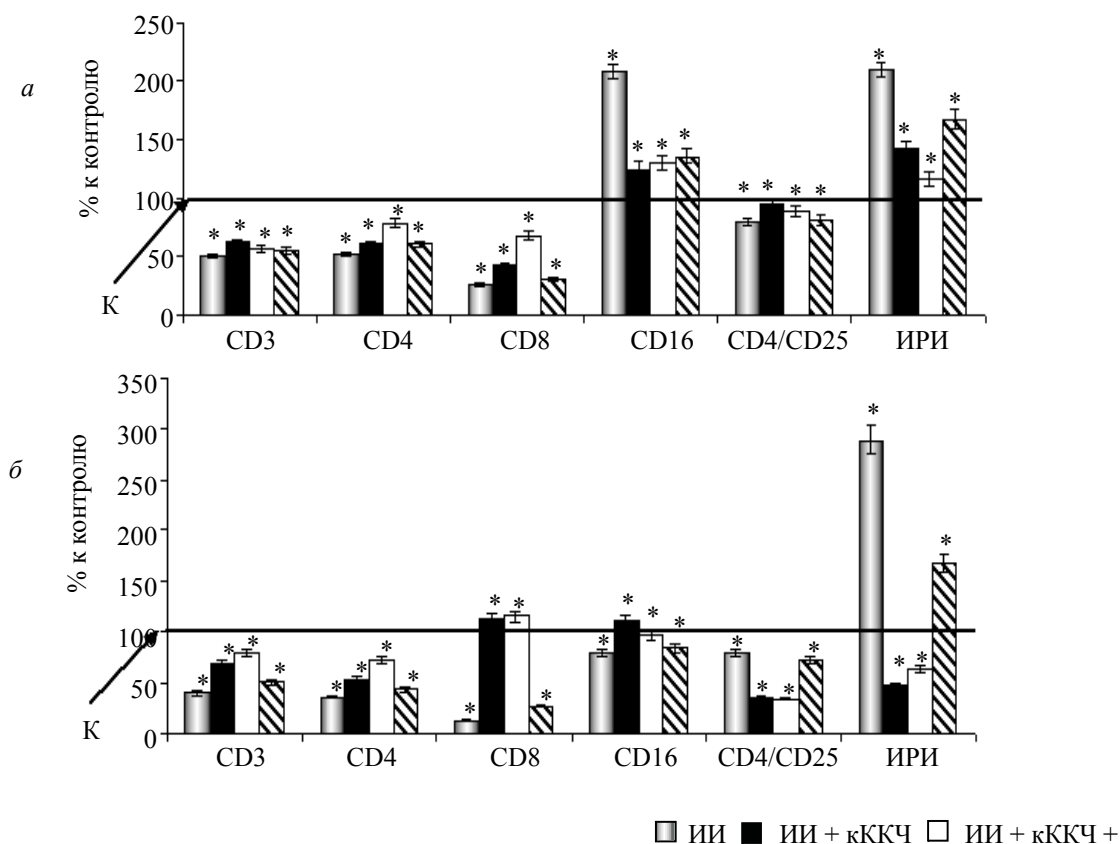
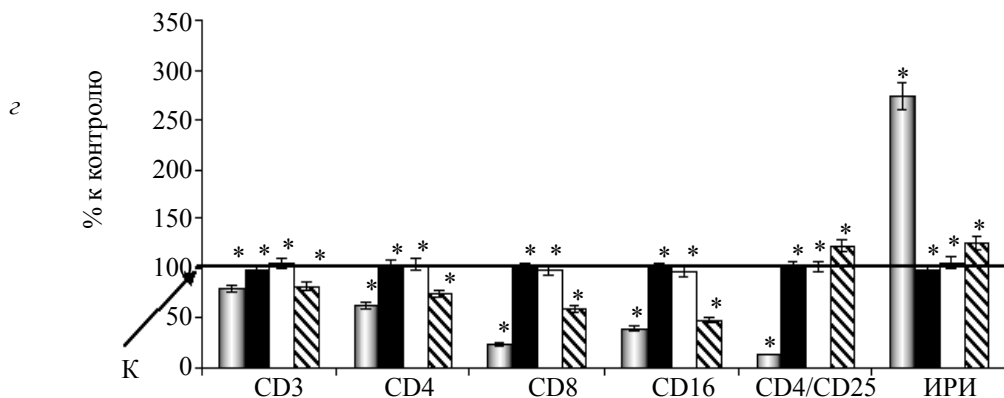
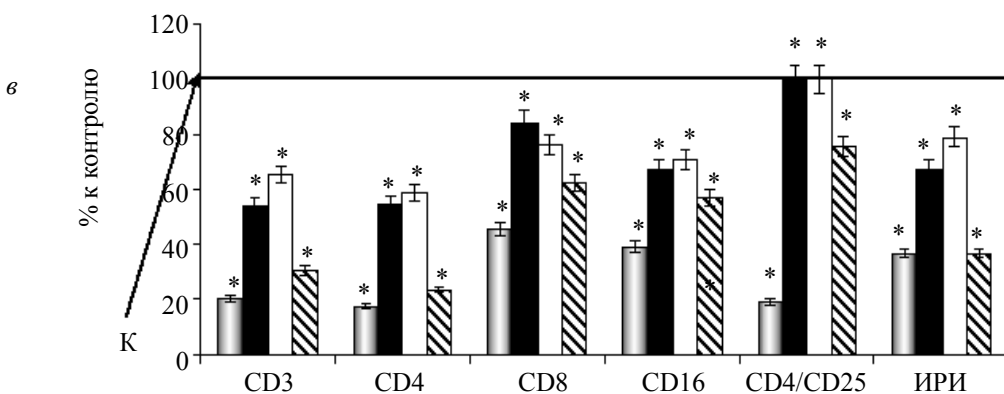


Рис. 1. Показатели клеточного звена иммунитера у крыс на 1-е (а), 3-и (б),

тата у крыс с индукцией ИИ до и после лечения, %

состав клеток селезенки			
CD8 <sup>+</sup>	CD16 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD25 <sup>+</sup>	ИРИ
8,8±1,5	12,5±0,9	5,3±0,5	1,9±0,3
2,2±0,2*	26,1±1,8*	26,1±1,8*	4,0±0,3*
1,1±0,1*	1,1±0,1*	10,0±0,7*	3,4±0,2*
0,8±0,1*	0,8±0,1*	4,9±0,3*	1,0±0,1*
2,0±1,2*	2,0±1,2*	5,0±0,1*	0,7±0,1*
3,7±0,3**	14,5±1,1**	4,5±0,3#	2,7±0,2**
8,9±0,7*	11,7±1,0#	4,7±0,3#	1,1±0,1**
7,4±0,5#	8,4±0,6**@	5,3±0,4#@	1,4±0,1**
8,5±1,2#	12,4±0,5#	5,0±0,2#	1,9±0,8#
6,0±0,4**@	16,2±1,1**	4,7±0,3#	2,2±0,2#@
10,1±0,7*	12,1±0,8#@	5,0±0,4#@	1,2±0,1**@
6,7±0,5**@	8,8±0,6**@	5,3±0,4#@	1,8±0,4#@
8,7±1,0#@	12,0±0,4#@	5,2±0,4#@	1,9±0,3#
2,7±0,3**@	17,0±1,2**	2,9±1,0#	2,8±1,5#
2,3±0,6**@	10,6±0,7**@	4,0±0,3**@	3,2±0,3**@
3,5±0,4**@	7,1±0,5**@	4,0±0,3**	2,1±0,2**
5,2±0,8**	6,0±1,0**	3,3±0,7**	1,95±0,2#

\* контрольных; # группы 2; @ группы 3; ^ группы 4 в соответствующий срок.



церебролизин ИИ + церебролизин

7-е (a) и 28-е (z) сутки развития ИИ и после лечения

тивостоять иммуновоспалительной реакции при развитии данной патологии.

В результате применения препарата «Церебролизин» (группа 5) немного улучшились показатели общих Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), которые оставались на стабильно более низком уровне во все сроки наблюдения. Количество Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) также было больше, чем у животных без лечения ( $p < 0,5$ ). Такие же изменения претерпевали и показатели естественных киллеров и Т-регуляторов. Количество Т-супрессоров/цитотоксических клеток также увеличилось к 7-м суткам, что и обусловило снижение ИРИ (табл. 1, рис. 1).

Благодаря применению кККЧ для лечения ИИ (группа 3) улучшились показатели общих Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), регуляторных Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8<sup>+</sup>), в наибольшей степени приближались к контролю показатели ИРИ на 7-е сутки. Подобным образом после такой терапии изменялось и количество естественных киллеров и Т-регуляторов (табл. 1, рис. 1).

Включение в комплексную терапию ИИ кККЧ с церебролизинем сопровождалось улучшением показателей клеточного звена иммунитета у животных группы 4 уже с 1-х суток. Показатели у крыс этой группы на 1-е, 3-и сутки были достоверно выше, чем у животных группы 3 (табл. 1, рис. 1). Полученные данные указывают на то, что применение кККЧ с церебролизинем в большей степени препятствует возникновению иммунодефицита, повышая противовоспалительный потенциал организма. В большей степени восстанавливались показатели общих Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), регуляторных Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8<sup>+</sup>) у крыс на 7-е сутки. Приближались к контрольным значениям показате-

ли ИРИ. Подобным образом после такой терапии изменялось и количество естественных киллеров и Т-регуляторов (табл. 1, рис. 1).

Следует отметить, что на 7-е сутки у животных, которых лечили только введением кККЧ (группа 3), показатели достоверно не отличались от показателей группы 4 (табл. 1, рис. 1). Из регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов наибольшую чувствительность к иммунокорректирующему действию введенных клеток кККЧ проявляли Т-супрессоры (CD8<sup>+</sup>). К 3-м, 7-м суткам их количество у крыс групп 3 и 4 достоверно превышало ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$  соответственно) аналогичные показатели у животных групп 2 и 5 и было достоверно больше контроля ( $p < 0,001$ ), табл. 1, рис. 1.

Таким образом, применение кККЧ с церебролизинем или без него является эффективным методом лечения ИИ в условиях эксперимента. Осуществляя корректирующее влияние на клеточное звено иммунитета организма, данная терапия приближает к контрольным значениям общую популяцию Т-лимфоцитов и восстанавливает общую функцию регуляторных субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров/цитотоксических клеток, нормализуя ИРИ на 7-е сутки.

Полученные данные указывают на то, что применение кККЧ с церебролизинем препятствует развитию иммунодефицита, повышая противовоспалительный потенциал организма животного.

Параллельно с изменениями в клеточном звене иммунитета происходили изменения и в гуморальном звене, проявившиеся увеличением концентрации ЦИК. Степень выраженности содержания в сыворотке крови ЦИК, что является следствием воспаления, у крыс при развитии ИИ и после лечения была разная (табл. 2, рис. 2). Так, у животных группы 2 на

Таблица 2. Содержание ЦИК в сыворотке крови у крыс с индукцией ИИ до и после лечения

Группа животных	Срок исследования, сутки			
	1-е	3-и	7-е	28-е
Интактные (контроль)	20,8±1,2			
ИИ	97,2±2,3*	187,2±3,1*	290,3±9,3*	153,0±7,9*
ИИ + кККЧ	69,2±3,4**	58,4±2,7**	31,0±2,1**	30,4±3,1**
ИИ + кККЧ + церебролизин	68,2±2,6**@	58,0±1,2**@	30,0±1,8**@	30,3±3,0**@
ИИ + церебролизин	68,9±3,4**@	95,6±4,8**@	69,3±3,5**@	38,0±1,9**@

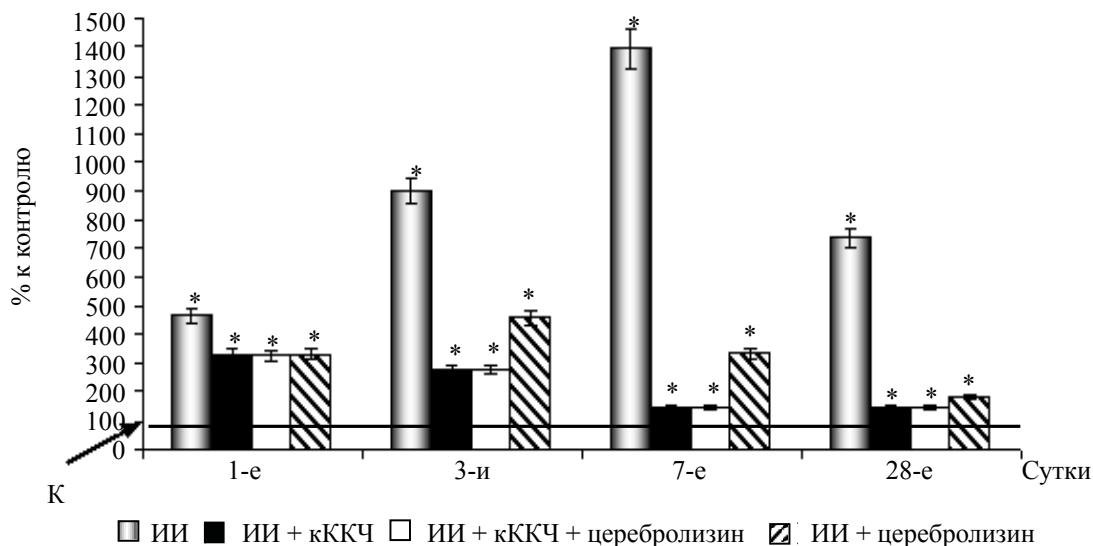


Рис. 2. Концентрация ЦИК в сыворотке крови у крыс с развитием ИИ до и после лечения

7-е сутки после развития ИИ концентрация ЦИК в крови была в 2,9 раза больше контрольных значений. Применение церебролизина приводило к снижению показателей ЦИК, однако данный показатель был выше контроля. У крыс группы 4 количество ЦИК в крови уменьшилось и практически соответствовало контролю. У животных группы 3 количество ЦИК во все сроки наблюдения было меньше, чем в группах 2 и 5, но больше, чем в группе 4.

Неврологический статус коррелировал с восстановлением иммунного статуса и зависел от проводимого лечения. Оценив неврологический статус, мы определили положительное влияние введенных клеток κΚΚЧ на весь организм крыс в группе 3 и в еще большей степени в группе 4. Восстановление не-

врологического статуса по 6 тестам на 7-е сутки после СМАо у крыс в этих группах проходило соответственно в 1,6 и 1,8 раза быстрее, чем у крыс в группах 2 и 5 (табл. 3). Так, у крыс групп 3 и 4 значительно снизился уровень тревожности, восстанавливалась симметричность реакций на раздражение левой и правой стороны туловища и использование конечностей.

Были исследованы поведенческие характеристики в тестах «Открытое поле» и «Крестообразный лабиринт», результаты представлены в табл. 4. Показано, что восстановление активности и ориентации в экспериментальной установке у крыс после введения κΚΚЧ более выражено и происходит быстрее, чем у животных, которых лечили только

Таблица 3. Оценка неврологического статуса у крыс на 7-е сутки после развития ИИ и лечения, баллы

Группа животных	Тесты оценки неврологического статуса						Сумма баллов
	1	2	3	4	5	6	
Интактные (контроль)	3	3	3	3	3	3	18
ИИ	1,60±0,09*	1,0±0,4*	1,0±0,2*	0,7±0,1*	2,1±0,3*	2,0±0,2*	8,4±1,3*
ИИ + κΚΚЧ	2,5±0,5 <sup>#</sup>	2,2±0,2 <sup>**</sup>	2,3±0,2 <sup>**</sup>	2,2±0,1 <sup>**</sup>	2,4±0,2*	2,6±0,2 <sup>**</sup>	14,2±1,3*
ИИ + κΚΚЧ + церебролизин	2,7±0,2 <sup>#</sup>	2,6±0,2 <sup>#@</sup>	2,4±0,2 <sup>**</sup>	2,3±0,3 <sup>**</sup>	2,60±0,08 <sup>**</sup>	2,80±0,09 <sup>#</sup>	15,4±1,1*
ИИ + церебролизин	2,0±0,2 <sup>**#^</sup>	1,2±0,2 <sup>*@</sup>	1,1±0,3 <sup>*@^</sup>	0,9±0,1 <sup>*^</sup>	2,2±0,1 <sup>*^</sup>	2,1±0,1 <sup>*@^</sup>	9,5±1,0*

Примечания: 1. 1 – спонтанная активность; 2 – симметричность использования конечностей при движении; 3 – симметричность использования передних конечностей, когда животное имело опору только на них; 4 – симметричность использования конечностей для схватывания сетчатой поверхности; 5 – реакция на раздражение проприорецепторов туловища; 6 – реакция на прикосновение к вибриссам.

2. Достоверные (p<0,05) различия по сравнению с показателем животных: \* контрольных; <sup>#</sup> группы 2; <sup>@</sup> группы 3; <sup>^</sup> группы 4.

Таблица 4. Оценка интегративной деятельности мозга у крыс на 7-е сутки после развития ИИ и лечения

Группа животных	Локомоторная активность животных в тесте «Открытое поле» по количеству пробегов	Исследовательская деятельность животных в тесте «Крестообразный лабиринт» по количеству выглядываний
Интактные (контроль)	68,79±4,74	5,25±0,38
ИИ	29,23±2,04*	3,19±0,22*
ИИ + кККЧ	33,54±2,35*	4,96±0,33#
ИИ + кККЧ + церебролизин	36,12±2,46*	5,10±0,36#
ИИ + церебролизин	31,16±2,18*	4,17±0,29*#@^

Примечание. Достоверные ( $p < 0,05$ ) различия по сравнению с показателем животных: \* контрольных; # группы 2; @ группы 3; ^ группы 4.

церебролизин. Сочетанное применение кККЧ с церебролизин для лечения ИИ приводило к улучшению результатов тестирования у крыс относительно показателя тех, которых лечили кККЧ (табл. 4).

#### Выводы

1. Общая картина изменений в иммунной системе у животных в остром периоде ишемического инсульта (1-е, 3-и сутки) представлена сочетанием признаков дизрегуляции и иммунодефицита клеточного звена иммунитета.

2. Изменения фенотипического состава лимфоцитов характеризуются дефицитом популяций CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-клеток, снижением содержания естественных киллеров, что можно расценивать как проявление иммунодефицита в клеточном звене иммунитета.

3. Изменения в гуморальном звене иммунитета, проявившиеся увеличением концентрации циклических иммунных комплексов, являются следствием воспаления у крыс при развитии ишемического инсульта.

4. Включение криоконсервированной кордовой крови человека в сочетании с церебролизин в терапию ишемического инсульта обеспечивало в большей степени, чем применение только церебролизина или только криоконсервированной кордовой крови человека, восстановление субпопуляционного состава у крыс с ишемическим инсультом, увеличивая процент CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>-клеток, естественных киллеров, CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> (Т-регуляторов)-клеток и уменьшая концентрацию циркулирующих иммунных комплексов на 7-е сутки.

#### Список литературы

1. Дусчанов Ш. Б. Иммунологическая и клиническая эффективность применения инстенона при острых нарушениях мозгового кровообращения / Ш. Б. Дусчанов, Г. С. Рахимбаева // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2003. – Т. 7, № 1. – С. 13–16.
2. Яхно Н. Н. Инсульт как медико-социальная проблема / Н. Н. Яхно, Б. С. Виленский // Русский медицинский журнал. – 2005. – Т. 13, № 12. – С. 807–815.
3. Жулай Г. А. Оценка иммунного статуса у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга / Г. А. Жулай, А. В. Чуров, П. Н. Кравченко // Медицинский академический журнал. – 2012. – Т. 12, № 3. – С. 83–85.
4. Лабораторные животные / [Западнюк И. П., Западнюк В. И., Захария Е. А., Западнюк Б. В.]. – К. : Вища школа, 1983. – 252 с.
5. Возможности применения клеточной терапии при лечении ишемического инсульта в эксперименте / И. Б. Соколова, Н. Н. Зинькова, А. А. Билибина [и др.] // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – № 2. – С. 54–62.
6. Цимбалюк В. І. Порушення цитокіно-імунного статусу у хворих з наслідками ішемічного інсульту в різні періоди реабілітації / В. І. Цимбалюк, М. С. Бровченко // Укр. мед. часопис. – 2006. – Т. 53, № 3. – С. 141–144.

7. Гусев Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с.
8. Виничук С. М. Поиск новых подходов к лечению острого ишемического инсульта / С. М. Виничук, М. М. Прокопів, Т. М. Черенько // Український неврологічний журнал. – 2010. – № 1. – С. 8–19.
9. Виноградов О. И. Применение холина альфосцерата (глиатилин) у пациентов с ишемическим инсультом / О. И. Виноградов, В. Д. Даминов, Н. В. Рыбалко // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. – № 1. – С. 43–45.
10. Терапия ишемического инсульта головного мозга у крыс с помощью мезенхимальных стволовых клеток / Н. Н. Зинькова, Е. Г. Гилерович, И. Б. Соколова [и др.] // Цитология. – 2007. – № 7. – С. 566–575.
11. Никонов В. В. Острый ишемический инсульт: сравнительная эффективность цитиколинов / В. В. Никонов, И. С. Зозуля, Т. В. Мироненко // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 3 (42). – С. 28–31.
12. Роль аутоиммунных механизмов в повреждающем действии ишемии / В. И. Скворцова, В. В. Шерстнев, М. А. Грудень [и др.] // Инсульт. – 2001. – № 1. – С. 46–52.
13. Albumin induces neuroprotection against ischemic stroke by altering Toll-like receptor 4 and regulatory T cells in mice / M. Wang, Y. Wang, J. He [et al.] // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. – 2013. – V. 12, № 2. – P. 220–227.
14. Волошина И. Н. Состояние нейроиммунной активации у больных, перенесших ишемический инсульт / И. Н. Волошина // Международный неврологический журнал. – 2011. – Т. 46, № 8. – С. 22–26.
15. Герасимова М. М. Клинико-иммунологические аспекты влияния фенотропила на последствия церебрального инсульта / М. М. Герасимова, Л. В. Чичановская, Л. А. Слезкина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – № 5. – С. 63–64.
16. Ребенко Н. М. Клинико-иммунологические особенности у больных в остром периоде ишемического инсульта : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.13 «Нервные болезни» / Н. М. Ребенко. – Новосибирск, 2004. – 24 с.
17. Современные возможности терапии мозгового инсульта. В прицеле – нейропротекция / М. М. Одинак, С. Н. Янишевский, Н. В. Цыган [и др.] // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 4. – С. 98–102.
18. Сухих Г. Т. Мезенхимальные стволовые и прогениторные клетки. Биологические свойства и перспективы использования / Г. Т. Сухих // Физиологический журнал. – 2007. – № 53 (1). – С. 62–76.
19. Оценка безопасности терапии мононуклеарными клетками аллогенной пуповинной крови нейродегенеративных заболеваний / О. Г. Хурцилава, А. Б. Смолянинов, Е. В. Жаров [и др.] // АГ-инфо. – 2010. – № 4. – С. 3–5.
20. Гольцев А. Н. Пуповинная кордовая кровь человека как источник гемопоэтических клеток для клинического применения. Часть 2. Иммунологическая характеристика / А. Н. Гольцев, Т. А. Калиниченко // Проблемы криобиологии. – 1998. – № 1. – С. 3–24.
21. Cryopreservation of hematopoietic stem cells / D. Berz, E. M. McCormack, E. S. Winer [et al.] // American Journal of Hematology. – 2007. – V. 6, № 82. – P. 463–472.
22. Assessment of neuroprotective effects of human umbilical cord blood mononuclear cell subpopulations in vitro and in vivo / J. Boltze, D. M. Reich, S. Hau [et al.] // Cell Transplant. – 2012. – V. 21, № 4. – P. 723–737.
23. Intravenous administration of human umbilical cord blood reduces behavioral deficits after stroke in rats / J. Chen, P. R. Sanberg, Y. Li [et al.] // Stroke. – 2001. – V. 32, № 11. – P. 2682–2688.
24. Intravenous administration of human umbilical cord blood-derived AC133<sup>+</sup> endothelial progenitor cells in rat stroke model reduces infarct volume: magnetic resonance imaging and histological findings / A. Iskander, R. A. Knight, Z. G. Zhang [et al.] // Stem Cells Transl. Med. – 2013. – V. 2, № 9. – P. 703–714.

25. Therapeutic effects of human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells after intrathecal administration by lumbar puncture in a rat model of cerebral ischemia / J. Y. Lim, C. H. Jeong, J. A. Jun [et al.] // *Stem Cell Research & Therapy*. – 2011. – V. 2, № 5. – P. 38.

26. Штрох В. Определение клеточных маркеров методом мембранной иммунофлуоресценции / В. Штрох, И. Эммарх // *Иммунологические методы* / [под ред. Г. Фримеля]. – М. : Медицина, 1987. – С. 244–248.

27. Зиганшина Л. Е. Церебролизин в лечении острого ишемического инсульта / Л. Е. Зиганшина, Т. Р. Абакумова // *Вестник РАМН*. – 2013. – № 1. – С. 21–29.

28. Патент № 31847А Україна, МПК А01N1/02. Спосіб кріоконсервування кровотворних клітин кордової крові / Цуцаєва А. О., Грищенко В. І., Кудокоцева О. В. та ін. – Заявл. 05.11.98 ; опубл. 15.12.2000. Бюл. № 7.

29. Жданов Г. Н. Оценка роли аутоиммунной воспалительной реакции в патогенезе церебральной ишемии / Г. Н. Жданов, М. М. Герасимова // *Неврологический вестник. Журнал им. В. М. Бехтерева*. – 2003. – Т. 35 (3–4). – С. 13–17.

***В.В. Лебединець, Л.В. Останкова, Т.Г. Дубрава, Н.О. Бондарович, М.В. Останков, Д.В. Лебединець, А.М. Гольцев***

#### **ЗАСТОСУВАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ КОРДОВОЇ КРОВІ ДЛЯ КОРИГУВАННЯ ІМУННОЇ СИСТЕМИ В МОДЕЛІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

Наведено результати експериментального дослідження щодо застосування кріоконсервованої кордової крові людини (кККЛ) для корекції імунної системи у щурів лінії Вістар з індукцією ішемічного інсульту (ІІ), який моделювали оклюзією середньої мозкової артерії у лівій півкулі головного мозку. Дослідження проведено на 147 здорових щурах-самцях. Клітинну суспензію кККЛ вводили внутрішньоочеревинно через 6 год після оклюзії середньої мозкової артерії. Тварини були розподілені на групи: 1-ша – інтактні (контроль); 2-га – з індукцією ІІ; 3-тя – ІІ та лікування кККЛ; 4-та – ІІ та лікування кККЛ з церебролізином; 5-та – ІІ та лікування церебролізином. Показано, що у тварин у гострому періоді ІІ (1-ша, 3-тя доби) є ознаки дисрегуляції та імунодефіциту. Зміни в субпопуляційному складі лімфоцитів полягають у дефіциті Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), збільшенні кількості природних кілерів (CD16<sup>+</sup>) і зменшенні – Т-регуляторів (CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>). При застосуванні кККЛ з церебролізином для лікування ІІ у щурів більшою мірою, ніж при застосуванні тільки кККЛ або церебролізину, відновлювались показники клітинної та гуморальної ланок імунітету. На 7-му добу збільшувалась кількість CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>-клітин, знижувалась активність CD16<sup>+</sup>-клітин і концентрація циклічних імунних комплексів. До цього терміну у даних тварин відновлювались інтегративна діяльність мозку та неврологічний статус.

**Ключові слова:** ішемічний інсульт, церебролизин, кріоконсервована кордова кров, імунний і неврологічний статус.

***V.V. Lebedinets, L.V. Ostankova, T.G. Dubrava, N.A. Bondarovich, M.V. Ostankov, D.V. Lebedinets, A.N. Goltsev***

#### **USE OF CRYOPRESERVED CORD BLOOD TO CORRECT IMMUNE SYSTEM IN A MODEL OF ISCHEMIC STROKE**

The results of a pilot study on using the human cryopreserved cord blood of the person (HCB) to correct the immune system indices in Wistar rats with the induced ischemic stroke (IS) have been presented. The IS was simulated by occlusion of the middle cerebral artery in the left hemisphere of the brain. The study was performed in 147 healthy male rats. The cell suspension of HCB was intraperitoneally administered in 6 h after the occlusion of the middle cerebral artery. The animals were divided into groups: 1<sup>st</sup> – intact (control); 2<sup>nd</sup> – those with IS induction; 3<sup>rd</sup> – IS and treatment with HCB; 4<sup>th</sup> – IS and treatment with Cerebrolysin and HCB; 5<sup>th</sup> – IS and treatment with Cerebrolysin. It has been shown, that in the animals in an acute period of the IS (1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> day), there are the signs of dysregulation and immunodeficiency. The changes in lymphocyte subpopulations is related to the deficit of T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>), rise in the number of natural killer cells (CD16<sup>+</sup>) and T-regulators

---

reduction (CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>). Application of HCB with Cerebrolysin when treating IS in rats restores the indices of cell and humoral immunity link to a greater extent than the use of only HCB or Cerebrolysin. To day 7 we observed an increase in the number of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>-cells, reduction in the activity of CD16<sup>+</sup> cells and the concentration of the CIC. By this time in these animals there was marked a recovery of integrative activity of the brain and neurological status.

**Keywords:** *ischemic stroke, Cerebrolysin, cryopreserved cord blood, immune and neurological status.*

*Поступила 16.11.15*

УДК 616.5-002-056.3:612.017.1:612.647.035:615.014.41

*Л.А. Леонова, Л.В. Останкова, Е.Е. Ямпольская, Н.А. Бондарович,  
М.В. Останков, А.Н. Гольцев*

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*

### **СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В ЭКССУДАТАХ «КОЖНОГО ОКНА» ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫМИ КЛЕТКАМИ ФЕТАЛЬНОЙ ПЕЧЕНИ**

В работе приведены сведения, касающиеся локального содержания цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$  в экссудатах «кожного окна» у крыс линии Вистар в модели атопического дерматита до и после лечения. Показано, что при развитии данной патологии на уровне «шокового органа» (кожа) наблюдается дисбаланс цитокинов, продуцируемых субпопуляциями Тх1, Тх2 и Трег1-лимфоцитов, что выразилось в увеличении содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 и снижении продукции ИФН- $\gamma$ . Экспериментально доказано, что введение криоконсервированных клеток фетальной печени способствует снижению уровня противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10, при этом восстанавливается продукция провоспалительного цитокина ИФН- $\gamma$ , что является одним из факторов стабилизации ремиссии болезни. Показан также положительный эффект сочетанного введения криоконсервированных клеток фетальной печени и преднизолона в отношении уровня продукции указанных цитокинов в экссудатах «кожного окна» у животных с атопическим дерматитом начиная с 7-х суток после лечения.

**Ключевые слова:** атопический дерматит, цитокины, криоконсервированные клетки фетальной печени, преднизолон.

В современной литературе накоплено немало данных, касающихся патогенеза атопического дерматита (АД), одно из центральных мест в котором отводится иммунным нарушениям [1–6]. Хорошо изученной является характеристика иммунного ответа на уровне целого организма [5, 7, 8]. С развитием новых концепций относительно патогенеза АД большое значение придается состоянию местного иммунитета кожи [7, 9].

Согласно современным представлениям, значимое место в нарушении состояния иммунной системы при данной патологии отводится перепрофилированию (дисбалансу) клеточного звена иммунитета, а именно Т-лимфоцитам с хелперной активностью, продуцирующим цитокины разнонаправленного действия [10–12].

Известно, что в патогенезе АД принимают участие цитокины, которые продуциру-

ются антагонистическими субпопуляциями Т-лимфоцитов, а именно Т-хелперами 1 (Тх1) и Т-хелперами 2 (Тх2), продуцирующими соответственно воспалительные и противовоспалительные медиаторы [13, 14]. Воспалительный процесс в коже инициируется, поддерживается и завершается при непосредственном участии этих цитокинов [10, 15–20].

Доказано, что в основе развития АД лежит изменение как количественных, так и качественных характеристик иммунокомпетентных клеток в коже, участвующих в реализации воспалительного процесса как в острой, так и в хронической фазе заболевания [14, 21].

Для многих цитокинов основных регуляторных субпопуляций Т-клеток характерны короткодистантные (аутокринные, паракринные) действия на клетки-мишени [7, 21–23], что определяет актуальность исследования их на уровне «шокового органа» (кожа). В связи

© Л.А. Леонова, Л.В. Останкова, Е.Е. Ямпольская и др., 2015

с этим целесообразным является изучение содержания провоспалительного ИФН- $\gamma$  и противовоспалительных ИЛ-4, ИЛ-10 медиаторов на уровне «шокового органа» при данной патологии до и после лечения.

Как указывалось выше, иммунопатогенез АД связывают с нарушением баланса Тх1/Тх2 и продуцируемых ими воспалительных и противовоспалительных цитокинов. Вместе с тем мало известно и о характере формирования Тх1 и Тх2 из наивных Т-клеток, а также корректоров качественных и количественных параметров этих трех паттернов регуляторных клеток и продуцируемых ими медиаторов.

Традиционно при легких и умеренно выраженных формах АД используются обычные методы противовоспалительной терапии. При осложнениях вторичной инфекцией и сопутствующих заболеваниях с вторичным иммунодефицитом применяют иммуностимулирующие средства, а при тяжелых рефрактерных формах – иммуносупрессивную терапию [16].

Неоднократно отмечалось, что в развитии АД имеют место хотя и местные, но системные нарушения иммунокомпетентной сферы организма [2, 3, 5, 6, 24]. В данном случае целесообразно применение препаратов, обладающих надсистемной регуляторной активностью [25], к которым можно отнести продукты фетоплацентарного комплекса [26, 27].

Цель настоящей работы – оценить эффективность применения криоконсервированных клеток фетальной печени на восстановление цитокинов в экссудатах «кожного окна» в экспериментальной модели атопического дерматита.

**Материал и методы.** Экспериментальная работа была проведена на 110 крысах-самцах линии Вистар 6-месячного возраста, массой 180–200 г в соответствии с «Общими принципами экспериментов на животных», одобренными III Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2010).

Моделировали АД у крыс ежедневным втиранием в течение 21 суток в кожу спины 5 % спиртово-ацетонового раствора динитрохлорбензола в одно и то же время по методу П.М. Залкан и Е.А. Ивлевой [28].

В данном исследовании у животных с индуцированной формой АД были применены криоконсервированные клетки фетальной печени (кКФП) как один из препаратов клеточной и тканевой терапии [28]. Криоконсервировали клетки фетальной печени в одноразовых пластиковых пробирках («Nunc», США) по двухэтапной программе на замораживателе ОП ИПКиК НАН Украины по методу [29]. Хранили кКФП при  $-196\text{ }^{\circ}\text{C}$  в низкотемпературном банке ИПКиК НАН Украины. В день эксперимента образцы с кКФП оттаивали на водяной бане при температуре  $40\text{--}41\text{ }^{\circ}\text{C}$  до исчезновения твердой фазы.

Лечение животных проводили на 22-е сутки (после окончания применения индуктора патологии) одноразовым внутрибрюшинным введением кКФП в дозе  $5 \cdot 10^6$  клеток в объеме  $0,5\text{ мл}^2$ . В качестве контрольного препарата лечения внутрибрюшинно вводили преднизолон в дозе  $0,1\text{ мл}$  на  $100\text{ г}$  массы животного в объеме  $0,5\text{ мл}^2$  в течение 3 дней после индукции патологии. Животные были разделены на шесть групп: 1-я – интактные ( $n=10$ ); 2-я – с индукцией АД без лечения ( $n=20$ ); 3-я – АД + преднизолон ( $n=20$ ); 4-я – АД + введение нативных КФП (нКФП) ( $n=20$ ); 5-я – АД + введение кКФП ( $n=20$ ); 6-я – АД + введение кКФП + преднизолон ( $n=20$ ).

Для обоснования эффективности применения кКФП проводили анализ продукции цитокинов Т-хелперов на 7-е и 14-е сутки до и после лечения в бесклеточных кожных экссудатах по методу J. Rebusk и J. Crowley в модификации В.В. Климова [30]. Участок кожи спины крысы площадью  $0,5\text{ см}^2$  дезинфицировали спиртом. Затем с помощью стерильного скальпеля удаляли верхний слой эпидермиса, не затрагивая более глубокие слои кожи. После удаления рогового слоя на участке кожи образовывалась поверхность с характерным блеском. Слой шиповатых и базальных клеток и базальная мембрана эпидермиса оставались «интактными». На скарифицированный участок помещали камеру объемом  $1,0\text{ мл}$ , предварительно заполненную с помощью шприца стерильной средой 199. Камеру фиксировали на коже с помощью лейкопластыря с круговой обвязкой бинтом, что обеспечивало надежную ее фиксацию.

Через 6 часов содержимое камеры перенесли в пробирку. После центрифугирования экссудата получали супернатант, который в дальнейшем использовали для определения цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ИФН- $\gamma$ . Для иммуноферментного анализа продукции цитокинов были использованы наборы реагентов «ИЛ-4-ИФА-БЕСТ», «ИЛ-10-ИФА-БЕСТ» и «гамма-ИНТЕРФЕРОН-ИФА-БЕСТ» фирмы «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Анализ результатов иммуноферментного анализа проводили на микропланшетном фотометре GBG Stat Fax 2100 в соответствии с методическими рекомендациями производителя. Расчет концентрации цитокинов осуществляли по калибровочной кривой с помощью компьютерной программы. Количество выражали в пикограммах на миллилитр (пг/мл).

Статистическую обработку полученных результатов экспериментального исследования проводили методом Стьюдента–Фишера с помощью программы Statistica 7.0 (Stat Soft Inc.), адаптированной к поставленным задачам [31].

**Результаты и их обсуждение.** Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что содержание

мунорегуляторной субпопуляцией Т-клеток – Тх1, а также дендритными клетками, Тх2-лимфоцитами и др. [13, 14, 19, 20]. Полученные результаты свидетельствуют о повышенной активности Тх1-клеток, что, возможно, связано с их участием в регуляции аллергического воспаления в коже.

Содержание ИФН- $\gamma$  в кожных экссудатах у крыс группы 2 имело тенденцию к снижению на 7-е сутки. На 14-е сутки их уровень был значительно снижен и достоверно отличался от контрольных значений (табл. 1).

Низкий уровень ИФН- $\gamma$  совпадает с высоким уровнем ИЛ-4, что указывает на сохраняющийся дисбаланс Тх1/Тх2 в сторону избыточной активации Тх2-клеток в период с 7-х по 14-е сутки. Данный факт может свидетельствовать о том, что у крыс даже при отсутствии клинических проявлений АД в коже имеет место резидуальная воспалительная активность, регулируемая Тх2-лимфоцитами [14].

Показатели цитокинового профиля на локальном уровне у крыс, которых лечили преднизолоном (группа 3), на 7-е и 14-е сутки достоверно не отличались от концентрации

Таблица 1. Содержание ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$  в экссудатах «кожного окна» у крыс с индукцией АД до и после лечения, пг/мл

Группа животных	Сутки после развития АД	ИЛ-4	ИЛ-10	ИФН- $\gamma$
1-я – интактные (контроль)		0,30±0,01	7,0±0,5	46,0±4,0
2-я – АД, без лечения	7-е	1,10±0,0*	21,5±2,7*	26,4±2,4*
	14-е	1,20±0,0*	11,8±2,8*	16,0±2,0*
3-я – АД, лечение преднизолоном	7-е	0,7±0,4*	12,5±3,5*	23,5±1,5**
	14-е	1,20±0,04*	9,5±2,0**	29,5±2,5**
4-я – АД, лечение нКФП	7-е	0,30±0,01**	8,0±1,0**@	40,2±1,2**@
	14-е	0,30±0,03*	6,5±1,0**@	45,5±5,5#@
5-я – АД, лечение кКФП	7-е	0,50±0,01**^	8,5±0,5**@^	40,5±1,4**@^
	14-е	0,40±0,01**@^	8,0±1,0**^	46,0±2,7**@
6-я – АД, лечение кКФП + преднизолон	7-е	0,60±0,05**^	7,0±0,8#@^!	40,8±2,8**#@^!
	14-е	0,30±0,02#@^	7,0±1,2#@^!	46,2±2,2#@

*Примечание.* Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) в сравнении с аналогичным показателем животных: \* интактных; # группы 2; @ группы 3; ^ группы 4; ! группы 5.

ИЛ-4 у животных на 7-е сутки после индукции АД (группа 2) было повышенным, оставаясь на более высоком уровне и на 14-е сутки.

В отношении концентрации ИЛ-10 в период с 7-х по 14-е сутки развития АД у крыс этой группы отмечали увеличение данного показателя по сравнению с контролем в 3 раза. Известно, что ИЛ-10 продуцируется им-

аналогичных цитокинов у животных группы 2 (табл. 1).

У крыс, которых лечили введением нКФП (группа 4), были отмечены достоверно более низкие уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 и достоверно более высокая концентрация ИФН- $\gamma$  по отношению к контролю в исследуемые сроки ( $p < 0,05$ ).

У животных групп 5 и 6 показатели всех изучаемых цитокинов на 7-е сутки приближались, а на 14-е соответствовали контрольным значениям (табл. 1).

Известно, что патогенетическое значение в развитии данной патологии имеет соотношение оппозиционных пулов провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В связи с этим кроме определения ключевых цитокинов, Тх2 и Тх1 субпопуляций лимфоцитов в эксудатах «кожного окна» были проанализированы коэффициенты соотношений цитокинов: ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4 (характеризует соотношение Тх1 субпопуляции к Тх2); ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10 (характеризует соотношение Тх1 субпопуляции к Трег1), ИЛ-4/ИЛ-10 (соотношение Тх2 субпопуляции к Трег1).

Из результатов, приведенных в табл. 2, видно, что в группе контроля коэффициент соотношения ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10 составил  $6,6 \pm 1,9$ .

В контрольной группе данный индекс составил  $0,04 \pm 0,02$ ; у крыс с АД на 7-е сутки –  $0,005 \pm 0,007$ , на 14-е сутки –  $0,100 \pm 0,007$ .

Соотношения ИЛ-4/ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10 достоверно снижались относительно контроля как на 7-е, так и на 14-е сутки развития АД. Данный факт свидетельствует о компенсаторном повышении функциональной активности Трег1 при АД относительно показателя интактных животных. Соотношение ИФН- $\gamma$ /ИЛ-4 достоверно снижалось на 7-е сутки и соответствовало контрольным значениям – на 14-е (табл. 2).

Показатели коэффициента соотношений цитокинов у крыс, которых лечили преднизолоном (группа 3), незначительно повысились на 7-е и достоверно снизились на 14-е сутки, практически не отличаясь от таковых у животных группы 2 (табл. 2). У крыс, которых лечили введением нативных и криоконсервированных КФП (группы 4, 5), были

Таблица 2. Коэффициенты соотношений цитокинов у животных с индукцией АД до и после лечения

Группа животных	Сутки после развития АД	ИЛ-4	ИЛ-10	ИФН- $\gamma$
1-я – интактные (контроль)		$153,3 \pm 4,1$	$6,6 \pm 1,9$	$0,04 \pm 0,02$
2-я – АД, без лечения	7-е	$18,5 \pm 1,7^*$	$1,23 \pm 0,90^*$	$0,005 \pm 0,007^*$
	14-е	$13,3 \pm 2,2^*$	$1,34 \pm 0,40^*$	$0,10 \pm 0,01^*$
3-я – АД, лечение преднизолоном	7-е	$33,6 \pm 0,9^*$	$1,34 \pm 0,40^*$	$0,06 \pm 0,01^{*#}$
	14-е	$24,6 \pm 1,2^*$	$3,1 \pm 1,3$	$0,130 \pm 0,002^*$
4-я – АД, лечение нКФП	7-е	$121,0 \pm 1,2^*$	$4,9 \pm 1,2^*$	$0,04 \pm 0,05$
	14-е	$151,7 \pm 2,5^*$	$7,0 \pm 2,5^*$	$0,05 \pm 0,03^*$
5-я – АД, лечение кКФП	7-е	$81,0 \pm 1,2^*$	$4,8 \pm 1,5^*$	$0,060 \pm 0,002^*$
	14-е	$115,0 \pm 2,4^*$	$5,8 \pm 1,3^*$	$0,05 \pm 0,01^*$
6-я – АД, лечение кКФП + преднизолон	7-е	$88,0 \pm 2,5^*$	$5,8 \pm 1,8$	$0,09 \pm 0,02^*$
	14-е	$154,0 \pm 2,1$	$6,6 \pm 1,8$	$0,04 \pm 0,02$

\* Достоверность различий в сравнении с контролем  $p < 0,05$ .

В период с 7-х по 14-е сутки данного заболевания наблюдалось существенное снижение коэффициента соотношения ИФН- $\gamma$ /ИЛ-10 в сравнении с контролем.

При атопических заболеваниях именно под действием ИЛ-4 происходит развитие иммунного ответа по Тх2-пути. ИЛ-10 в большей степени подавляет функциональную активность Тх1 и в меньшей степени – Тх2. Так как ИЛ-4 и ИЛ-10 являются при атопических заболеваниях своего рода антагонистическими цитокинами, было интересным сравнить коэффициенты соотношений ИЛ-4/ИЛ-10 между группами.

отмечены достоверно более высокие коэффициенты соотношений цитокинов, чем у животных группы 2, но по отношению к контролю они были значительно ниже на 7-е сутки ( $p < 0,05$ ) и приближались к контрольным значениям на 14-е сутки. У животных, которых лечили кКФП с преднизолоном (группа 6), коэффициент соотношений цитокинов на 7-е сутки приближался к контрольным значениям, а на 14-е сутки соответствовал им (табл. 2).

Таким образом, при применении терапии преднизолоном клинический эффект наблюдался у 16 (80 %) животных с легкой и средней степенью тяжести заболевания. При лечении

кКФП с преднизолоном клинический эффект наблюдался у 19 (98 %) животных независимо от тяжести заболевания.

Проанализировав данные, полученные у крыс в период с 7-х по 14-е сутки развития АД, мы отметили, что ведущими изменениями в цитокиновом профиле на локальном уровне можно считать достоверное повышение содержания ИЛ-4 и ИЛ-10 в экссудатах «кожного окна» по отношению к контрольным величинам ( $p < 0,05$ ). В отношении ключевого цитокина Тх1 была обнаружена тенденция к снижению уровня ИФН- $\gamma$  в экссудатах «кожного окна» у животных с АД. Наблюдающаяся тенденция к снижению уровней ИФН- $\gamma$  на 7-е сутки и одновременное повышение уровней ИЛ-4 и ИЛ-10 в экссудатах «кожного окна» в этот же период может свидетельствовать о том, что происходит подавление функциональной активности Тх1 на фоне повышения функциональной активности Тх2 и Трег1. Повышение уровня ИЛ-4 можно объяснить тем, что этот цитокин относится к основным пусковым медиаторам атопического воспаления, регулируемого Тх2-клетками, и выполняет ключевую роль в продукции IgE.

Со стороны Тх1-звена отмечается тенденция к снижению продукции ИФН- $\gamma$ . Так как Тх1 и Тх2 находятся в реципрокных отношениях и преимущественная активация одного звена угнетает функциональную активность другого, то в период обострения АД выявляется недостаточная активность Тх1-клеток и снижение продукции ими ИФН- $\gamma$ .

Динамика ключевых цитокинов Тх1- и Тх2-клеток свидетельствует о дисбалансе иммунных реакций в сторону избыточной активации Тх2-пути, что соответствует классическим представлениям об иммунопатогенезе атопического воспаления [24].

В отношении концентрации ИЛ-10 у животных с АД отмечено увеличение данного показателя по сравнению с контролем. Известно, что ИЛ-10 продуцируется иммунорегуляторной субпопуляцией Т-клеток – Трег1, а также дендритными клетками, Тх2-лимфоцитами и др. [6, 14]. Полученные результаты отражают повышенную активность Трег1-клеток, что, возможно, связано с их участием в регуляции аллергического воспаления в коже [6, 32].

Низкий уровень ИФН- $\gamma$  совпадает с высоким уровнем ИЛ-4, что указывает на сохраняющийся дисбаланс Тх1/Тх2 в сторону избыточной активации Тх2-клеток [13]. Данный факт может свидетельствовать о том, что у животных даже при отсутствии клинических проявлений АД в коже наблюдается резидуальная воспалительная активность, регулируемая Тх2-лимфоцитами [14], что соответствует современной концепции о минимальной воспалительной активности в коже, которая сохраняется в период ремиссии АД в участках визуально неизменной кожи [24].

Показатель ИЛ-10 у животных с АД значительно превышает контрольные значения. Можно предположить, что Трег1 могут препятствовать развитию АД на различных патогенетических этапах, включая сенсибилизацию, ремоделирование и персистенцию аллергического воспаления [33]. Таким образом, ИЛ-10 как противовоспалительный цитокин, супрессируя продукцию провоспалительных цитокинов и антигенпредставляющую функцию дендритных клеток, вероятно, является одним из факторов стабилизации ремиссии болезни [33–35], что подтверждается данными, полученными у животных с терапией кКФП с преднизолоном.

#### **Выводы**

1. Полученные данные, касающиеся локального содержания цитокинов у животных с атопическим дерматитом в экссудатах «кожного окна», свидетельствуют об участии ИЛ-4, ИЛ-10 и ИФН- $\gamma$  в развитии данной патологии.

2. У крыс с атопическим дерматитом в коже на уровне «шокового органа» наблюдается дисбаланс ключевых цитокинов субпопуляций Тх1, Тх2 и Трег1-лимфоцитов.

3. Регистрируется сдвиг соотношения Тх1/Тх2-лимфоцитов в сторону Тх2, что вызывает атопическое воспаление.

4. Наблюдается компенсаторное повышение функциональной активности Трег1-лимфоцитов.

5. Отмечается увеличение содержания ИЛ-10 и выраженное уменьшение локальной продукции ИФН- $\gamma$  в экссудатах «кожного окна» при развитии атопического дерматита.

6. Показана эффективность применения терапии криоконсервированными клетками

фетальной печени, также как и нативными клетками, в сравнении со стандартным лечением преднизолоном по показателям уровня цитокинов в коже животных с атопическим дерматитом.

7. Экспериментально доказано, что применяемая терапия введением криоконсервированных клеток фетальной печени с пред-

низолоном в большей степени, чем только криоконсервированных клеток фетальной печени, восстанавливает (нормализует) уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10, который, супрессируя продукцию провоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИФН- $\gamma$ , является одним из факторов стабилизации ремиссии болезни.

### Список литературы

1. Давлетбаева Г. Р. Иммунные нарушения у детей с атопическим дерматитом в сочетании с хроническими заболеваниями / Г. Р. Давлетбаева // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, вып. 4. – С. 56–64.
2. Иммунопатогенез атопического дерматита как основа для системной и топической терапии / Н. В. Кунгуров, Ю. В. Кенинксфест, М. М. Кохан [и др.] // Лечащий врач. – 2013. – № 11. – С. 56–62.
3. Федоров С. М. Иммунные механизмы развития аллергических дерматозов / С. М. Федоров, А. Н. Гура // Вестник дерматологии и венерологии. – 1999. – № 6. – С. 11–14.
4. Investigation of underlying primary immunodeficiencies in patients with severe atopic dermatitis / A. Aghamohammadi, Z. G. Moghaddam, H. Abolhassani [et al.] // Allergol. Immunopathol. (Madr). – 2014. – Jul.–Aug., v. 42 (4). – P. 336–341.
5. Immune regulation in atopic dermatitis / C. A. Akdis, M. Akdis, A. Trautmann [et al.] // Curr. Opin. Immunol. – 2000. – V. 12, № 6. – P. 641–646.
6. Atopic dermatitis: expression of immunological imbalance / S. Manti, R. Chimenz, A. Salpietro [et al.] // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2015. – Apr.–Jun., v. 29 (2, suppl. 1). – P. 13–17.
7. Фрейдлин И. С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции / И. С. Фрейдлин // Иммунология. – 2001. – № 5. – С. 4–7.
8. Фримель Г. Иммунологические методы / Г. Фримель. – М. : Медицина, 1987. – 472 с.
9. Skin-infiltrating CD8<sup>+</sup> T cells initiate atopic dermatitis lesions / A. Hennino, M. Vocanson, Y. Toussaint [et al.] // J. Immunol. – 2007. – V. 178. – P. 5571–5577.
10. Кобец А. А. Динамика цитокинов ИЛ-2, ИЛ-4 и индексов крови у детей с атопическим дерматитом с учётом уровня IgE в сыворотке крови / А. А. Кобец // Таврический медико-биологический вестник. – 2014. – Т. 17, № 2 (66). – С. 65–67.
11. Ревякина В. А. Атопический дерматит: роль цитокинов в механизмах развития / В. А. Ревякина, Д. С. Коростовцев, Н. Д. Дигилова // Аллергология. – 2000. – № 1. – С. 40–48.
12. The role of T-cell reactivity towards the autoantigen alpha-NAC in atopic dermatitis / A. Heratizadeh, I. Mittermann, H. Balaji [et al.] // Br. J. Dermatol. – 2011. – V. 164. – P. 316–324.
13. Early pediatric atopic dermatitis shows only a cutaneous lymphocyte antigen (CLA)(+) TH2/TH1 cell imbalance, whereas adults acquire CLA(+) TH2/TC22 cell subsets / T. Czarnowicki, H. Esaki, J. Gonzalez [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – Oct., v. 136 (4). – P. 941–951.
14. A mechanism for the initiation of allergen-induced T helper type 2 responses / C. L. Sokol, G. M. Barton, A. G. Farr, R. Medzhitov // Nat. Immunol. – 2008. – V. 9. – P. 310–318.
15. Исследование уровня циркулирующих цитокинов у больных атопическим дерматитом / Е. Н. Волкова, С. Г. Морозов, М. В. Тарасова [и др.] // Вестник дерматологии и венерологии. – 2014. – № 2. – С. 26–30.
16. Динамика содержания цитокинов на фоне иммуносупрессивной терапии тяжелых форм атопического дерматита А у детей и подростков / Н. Г. Короткий, А. А. Тихомиров, В. Н. Короткий, Н. С. Сметанина // Педиатрия. – 2014. – Т. 93, № 3. – С. 25–33.

17. Силков А. Н. Цитокины в иммунопатогенезе атопического дерматита / А. Н. Силков, Т. В. Ковалевская-Кучерявенко, С. В. Сенников // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 1. – С. 5–10.
18. Атопический дерматит: современный взгляд на проблему / Т. М. Филимонова, О. Г. Елисютина, О. В. Штырбул [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2012. – № 2. – С. 36–40.
19. Brandt E. B. Th2 cytokines and atopic dermatitis / E. B. Brandt, U. Sivaprasad // J. Clin. Cell Immunol. – 2011. – V. 2. – P. 110.
20. Cytokines and chemokines orchestrate atopic skin inflammation / B. Homey, M. Steinhoff, T. Ruzicka, D. Y. Leung // J. Allergy Clin. Immunol. – 2006. – Jul., v. 118 (1). – P. 178–189.
21. Решетняк В. К. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты / В. К. Решетняк, М. Л. Кукушкин // Актуальные проблемы патофизиологии (избранные лекции) / [под ред. Б. Б. Мороза]. – М. : Медицина, 2001. – С. 354–387.
22. Маянский А. Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы / А. Н. Маянский // Цитокины и воспаление. – 2003. – № 4. – С. 3–9.
23. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции / А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 16–23.
24. New insights into atopic dermatitis / D. Y. Leung, M. Boguniewicz, M. D. Howell [et al.] // J. Clin. Invest. – 2004. – V. 113, № 5. – P. 651–657.
25. Утешев Б. С. Анализ современных направлений в создании иммуностимулирующих средств / Б. С. Утешев, А. С. Сергеев, С. А. Коростелев // Эксперим. и клин. фармакология. – 1995. – Т. 58, № 3. – С. 3–7.
26. Гольцев А. Н. Возможные причины развития аутоиммунной патологии и поиск путей ее лечения / А. Н. Гольцев // Проблемы мед. науки та освіти. – 2000. – № 1. – С. 22–37.
27. Грищенко В. И. Трансплантация продуктов эмбриоплацентарного комплекса. От понимания механизма действия к повышению эффективности применения / В. И. Грищенко, А. Н. Гольцев // Проблемы криобиологии. – 2002. – № 1. – С. 54–84.
28. Залкан П. М. Влияние синтетических моющих средств на реактивность кожи морских свинок / П. М. Залкан, Е. А. Иевлева // Актуальные вопросы профессиональной дерматологии. – М. : Медицина, 1965. – С. 106–112.
29. Пат. № 30723А Україна, МПК6 А61К35/50 Спосіб лікування аутоімунних захворювань / Гольцев А. М., Грищенко О. В., Дубрава Т. Г., Луценко О. Д., Останкова Л. В., Цогоєва Л. М. ; заявник і патентовласник Інститут проблем криобіології і кріомедицини НАН України. – № 98042108 ; заявл. 28.04.98 ; опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7.
30. Патент № 1534395 на изобретение Украина. Способ диагностики аллергического диатеза / Климов В. В., Кошовкина Т. В., Раткин В. К., Денисов А. А. – опубл. 10.09.1993.
31. Ланг Т. А. Как описывать статистику в медицине : руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – М. : Практическая медицина, 2011. – 480 с.
32. Regulatory T-cells: development, function and role in autoimmunity / R. Y. Lan, A. A. Ansari, Z. X. Lian, M. E. Gershwin // Autoimmun. Rev. – 2005. – V. 4, № 6. – P. 351–363.
33. Roncarolo M. G. Differentiation of T-regulatory cells by immature dendritic cells / M. G. Roncarolo, M. K. Levings, C. Traversari // J. Exp. Med. – 2001. – Jan. 15, v. 193 (2). – P. 5–9.
34. De Waal Malefyt R. Direct effects of IL-10 on subsets of human CD4<sup>+</sup> T cell clones and resting T-cells. Specific inhibition of IL-2 production and proliferation / R. de Waal Malefyt, H. Yssel, J. E. de Vries // J. Immunol. – 1993. – Jun. 1, v. 150 (11). – P. 4754–4765.
35. The dual role of IL-10 / S. Mocellin, M. C. Panelli, E. Wang [et al.] // Trends Immunol. – 2003. – V. 24, № 1. – P. 36–43.

**Л.А. Леонова, Л.В. Останкова, К.Є. Ямпольська, М.О. Бондарович, М.В. Останков, А.М. Гольцев**  
**ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У ЕКСУДАТІ «ШКІРНОГО ВІКНА» ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ**  
**АТОПІЧНОМУ ДЕРМАТИТІ ДО І ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНИМИ КЛІТИНАМИ**  
**ФЕТАЛЬНОЇ ПЕЧІНКИ**

У роботі наведено відомості щодо локального вмісту цитокінів ІЛ-4, ІЛ-10, ІФН- $\gamma$  в ексудатах «шкірного вікна» у щурів лінії Вістар у моделі атопічного дерматиту до і після лікування. Показано, що під час розвитку даної патології на рівні «шокового органа» (шкіра) спостерігається дисбаланс цитокінів, які продукуються субпопуляціями Тх1, Тх2 і Трег1-лімфоцитів, що виражалось збільшенням вмісту ІЛ-4 та ІЛ-10 і зниженням продукції ІФН- $\gamma$ . Експериментально доведено, що введення кріоконсервованих клітин фетальної печінки сприяє зниженню рівня протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10, при цьому відновлюється продукція прозапальних цитокінів ІФН- $\gamma$ , що є одним із факторів стабілізації ремісії хвороби. Показано також позитивний ефект поєданого введення кріоконсервованих клітин фетальної печінки і преднізолону щодо рівня продукції зазначених цитокінів в ексудатах «шкірного вікна» у тварин із АД починаючи з 7-ї доби після лікування.

**Ключові слова:** атопічний дерматит, цитокіни, кріоконсервовані клітини фетальної печінки, преднізолон.

**L.A. Leonova, L.V. Ostankova, Ye.Ye. Yampolskaya, N.A. Bondarovich, M.V. Ostankov, A.N. Goltsev**  
**CYTOKINES CONTENT IN SKIN-WINDOW EXUDATES IN EXPERIMENTAL ATOPIC DERMATITIS**  
**PRIOR TO AND AFTER TREATMENT OF CRYOPRESERVED FETAL LIVER CELLS**

The an information about the local content of cytokines of IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$  in the «skin-window» exudates in Wistar rats in the model of atopic dermatitis prior to and after treatment has been provided. It has been shown, that in this pathology development at the level of «shock organ» (skin), there is observed an imbalance of cytokines produced by subpopulations of Th1, Th2 and Treg1 lymphocytes that was expressed with an increase in IL-4 and IL-10 and lowering IFN- $\gamma$  production. It has been experimentally proven, that the applied therapy by means of introduction of cryopreserved fetal liver cells contributed to the reduced level of inflammatory cytokines IL-4 and IL-10, herewith restoring the production of pro-inflammatory cytokine IFN- $\gamma$ , which is a factor in stabilizing the disease remission. There was also been demonstrated a positive effect of combined administration of prednisolone and cryopreserved fetal liver cells in respect of the level of these cytokines production in the «skin-window» exudates in animals with atopic dermatitis starting the 7<sup>th</sup> day after treatment start.

**Keywords:** atopic dermatitis, cytokines, cryopreserved fetal liver cells, prednisolone.

Поступила 26.11.15

УДК 57.085.2:616-056.257-089:611.33

*К.Н. Милица, И.В. Сорокина\*, М.С. Мирошниченко\**

*ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»  
\*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ НОВОЙ МЕТОДИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОЖИРЕНИЯ**

В последнее время для лечения ожирения стали широко использоваться хирургические методы, имеющие различные недостатки, что диктует необходимость поиска и разработки новых методов хирургического лечения данных больных. В нашем исследовании апробирована в эксперименте и морфологически оценена эффективность новой методики хирургического лечения ожирения. Проведен эксперимент с использованием 30 годовалых мужских особей кролика породы шиншилла, которые были разделены на две группы: контрольную (n=9) и основную (n=21). У животных основной группы в ходе оперативного вмешательства на желудке по большой кривизне была сформирована складка, часть поверхности которой была покрыта сеткой. Животных выводили из эксперимента через 1, 3 и 6 месяцев после операции. Материалом исследования явился фрагмент ткани желудка из области большой кривизны. Использовались органомерические, гистологические, гистохимические, морфометрические и статистические методы исследования. В результате комплексного экспериментально-морфологического исследования предложена новая методика хирургического лечения ожирения, характеризующаяся наложением сетки сверху сформированной по большой кривизне желудка складки путем инвагинации части стенки желудка в его просвет, что позволит у больного в отдаленные периоды предотвратить растяжение желудка.

**Ключевые слова:** эксперимент, морфология, ожирение, хирургическое лечение.

Ожирение – это хроническое, гетерогенное и многофакторное заболевание, которое характеризуется сложным нарушением липидного обмена с чрезмерным накоплением жира в различных участках тела, что приводит к увеличению массы тела и развитию многочисленных заболеваний, ранней инвалидности и преждевременной смерти больных. Ожирение объявлено Всемирной организацией здравоохранения новой неинфекционной эпидемией современного человечества [1]. С распространением ожирения по планете множатся и усугубляются связанные с ним тяжелые соматические заболевания: сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, коронарная болезнь сердца, атеросклероз, онкологические заболевания и др. [2].

Лечение ожирения является сложной и окончательно не решенной проблемой. Оно

базируется на следующих стратегиях: воздействие на центры голода и насыщения; блокирование всасывания в желудочно-кишечном тракте нутриентов, в частности пищевого жира как источника наибольшего количества калорий; уменьшение количества принимаемой пищи и повышение термогенеза [3].

В последнее время для лечения ожирения стали широко использоваться хирургические методы [4]. Золотым стандартом уменьшения объема желудка является выполнение продольной трубчатой резекции большой кривизны желудка, однако данный метод лечения имеет такие недостатки, как появление серьезных послеоперационных осложнений в виде несостоятельности шва желудка, развития В<sub>12</sub>-дефицитной анемии, а также рефлюкс-эзофагита [5].

© К.Н. Милица, И.В. Сорокина, М.С. Мирошниченко, 2015

Известен способ лапароскопического лечения ожирения, который заключается в том, что проводят мобилизацию большой кривизны желудка, выполняют продольную вертикальную гастропликацию со сшиванием на пищеводно-желудочном зонде-буже краев погруженной внутрь складки со стенки большой кривизны желудка и с созданием внешней формы органа в виде трубки [6]. Преимуществом данной операции является отсутствие необходимости в удалении большой кривизны желудка, а недостатками – развитие непроходимости желудка в первые дни после операции, а также возможность растяжения сформированного желудочного резерва, что, конечно же, уменьшает эффективность проделанной операции. Учитывая изложенное, актуальными являются поиск и разработка новых методов хирургического лечения ожирения.

Цель исследования – апробировать в эксперименте и морфологически оценить эффективность новой методики хирургического лечения ожирения.

**Материал и методы.** Экспериментальное исследование проводилось на базе экспериментальной биологической клиники Харьковского национального медицинского университета со строгим соблюдением требований Европейской конвенции (Страсбург, 1986) по содержанию, кормлению и уходу за подопытными животными, а также выведению их из эксперимента и последующей утилизации [7].

В качестве лабораторных животных использовали 30 годовалых мужских особей кролика породы шиншилла, которые были разделены на две группы: контрольную (n=9) и основную (n=21). Животным основной группы под наркозом в стерильных условиях выполняли срединную лапаротомию, в ходе которой на желудке по большой кривизне формировали складку путем инвагинации части стенки желудка в его просвет, которую ушивали обвивным швом длиной 7,0 см. Затем поверх линии шва с одного из краев на часть складки накладывали полоску сетки Parietex composite размером 3,0×3,0 см, которую фиксировали к передней и задней стенкам желудка узловыми швами таким образом, чтобы сетка заходила от линии шва на 2,0 см в каждую сторону. Выполняли конт-

роль гемостаза в брюшной полости с последующим ушиванием лапаротомной раны. Группа контроля была представлена здоровыми кроликами, которым не проводили какие-либо манипуляции.

Из эксперимента кроликов выводили через 1, 3 и 6 месяцев после операции. Так, в группе контроля по три кролика выводили из эксперимента на каждом сроке, а в основной группе три кролика – через 1 месяц после операции и по девять кроликов – на третий и шестой месяцы. Сроки выведения животных из эксперимента выбраны с учетом общих сроков развития репаративных процессов [8].

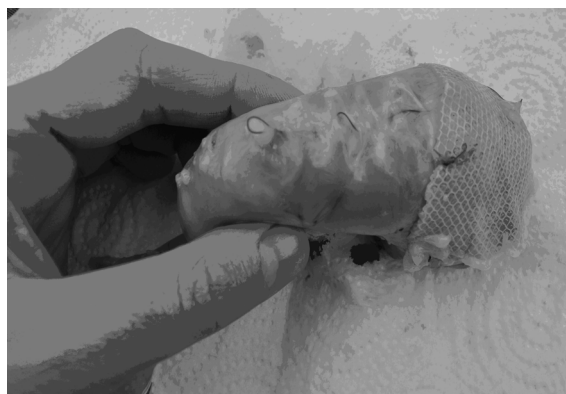
При выведении животных из эксперимента изучали наличие спаечного процесса, особенности прилегания сетки к поверхности желудка, наличие растяжек в местах формирования складки и фиксации сетки. Затем полностью удаляли желудок с последующим определением его объема, массы наполненного желудка и после его отмывания.

В группе контроля вырезали один фрагмент ткани через всю толщу стенки желудка из области большой кривизны, а в основной группе – отдельно из области складки и отдельно из области фиксации сетки. Морфологическое исследование проводили по общепринятой методике с окрашиванием микропрепаратов гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по Маллори и по Рего. Микропрепараты изучали на микроскопе «Olympus VX-41» (Япония) с последующей обработкой программой «Olympus DP-soft version 3.1», с помощью которой определяли толщину стенки желудка.

Полученные цифровые данные сравнивали, используя непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия между средними значениями показателей считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистические расчеты проводили с использованием программы «Statistic Soft 6.0».

**Результаты и их обсуждение.** Во время аутопсии экспериментальных животных при проведении ревизии брюшной полости спаечный процесс не был выявлен ни в контрольной, ни в основной группе. Желудок кроликов обеих групп был однокамерным, имел подковообразную форму. При макроскопическом исследовании желудка кроликов основной группы в области большой кривиз-

ны на его поверхности в местах наложения шва (в области сформированной складки) были выявлены рубцовые белесоватые участки. В тех местах, где сформированную складку не покрывала сетка, отмечались растяжки по ширине, размеры которых увеличивались с возрастанием срока эксперимента, что свидетельствовало о растяжении желудка. Во всех случаях основной группы сетка интимно прирастала к желудку (рисунок).



Желудок кролика основной группы, выведенного из эксперимента через 3 месяца после операции

При анализе объема желудка кроликов были выявлены значимо ( $p < 0,05$ ) меньшие значения данного показателя в основной группе по сравнению с показателем контроля, что обусловлено сформированной складкой, кото-

рая и привела к уменьшению объема данного органа (табл. 1). С увеличением срока эксперимента объем желудка у кроликов группы контроля значимо ( $p > 0,05$ ) не изменялся, а в основной группе значимо ( $p < 0,05$ ) увеличивался, что обусловлено, скорее всего, растяжением данного органа в местах, где на сформированной складке отсутствовала сетка. У всех животных обеих групп желудок на разрезе со стороны слизистой оболочки был без каких-либо патологических процессов.

В обеих группах показатели массы желудка как с содержимым, так и без него значимо ( $p > 0,05$ ) не изменялись с увеличением срока эксперимента (табл. 2). Масса желудка с содержимым у кроликов группы контроля была значимо ( $p < 0,05$ ) больше по сравнению с соответствующим показателем основной группы, что обусловлено уменьшенным объемом желудка и, соответственно, меньшим его содержимым у животных основной группы. У животных обеих групп показатели массы желудка без содержимого значимо ( $p > 0,05$ ) не различались.

У кроликов группы контроля толщина стенки желудка из области большой кривизны значимо ( $p > 0,05$ ) не изменялась с увеличением срока эксперимента (табл. 2). У животных основной группы толщина стенки желудка из области складки, покрытой сеткой, значимо ( $p > 0,05$ ) не изменялась, в то время

Таблица 1. Средние значения показателей массы и объема желудка у кроликов

Группа животных	Срок эксперимента, месяц	Объем желудка, мл	Масса желудка, г	
			с содержимым	без содержимого
Контрольная	1	186,33±4,10	196,33±10,18	60,67±2,03
	3	189,67±0,88 $p_1 > 0,05$	195,00±7,64 $p_1 > 0,05$	59,33±1,20 $p_1 > 0,05$
	6	188,33±1,20 $p_1 > 0,05$	191,67±5,24 $p_1 > 0,05$	61,17±1,48 $p_1 > 0,05$
Основная	1	126,67±1,86 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	151,33±6,97 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	60,33±1,20 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$
		3	146,78±3,67 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	145,44±3,40 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
	6	157,67±1,83 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	150,11±3,56 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	62,28±2,44 $p_1 > 0,05$ $p_2 > 0,05$

*Примечание.* Значимость различий по сравнению с показателем:  $p_1$  – в предыдущем сроке;  $p_2$  – группы контроля.

Здесь и в табл. 2.

Таблиця 2. Середні значення товщини стінки желудка у кроликів, мкм

Група животних	Срок експеримента, місяців	Товщина стінки желудка	
		із області складки	із області складки, покритої сіткою
Контрольна	1	1890,33±56,24	
	3	1875,67±44,81 $p_1 > 0,05$	
	6	1841,33±30,31 $p_1 > 0,05$	
Основна	1	3933,33±33,37 $p_2 < 0,05$	4176,00±38,90 $p_2 < 0,05$
	3	2914,67±67,15 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	4022,89±55,13 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$
	6	2296,22±56,08 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	4158,89±63,75 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$

як товщина стінки желудка із області складки, яка не була покрита сіткою, значимо ( $p < 0,05$ ) зменшалась з увеличением строка експеримента, що свідечувало о растяжимости стінки желудка. Товщина стінки желудка із області сформованої складки, як покритої, так і не покритої сіткою, була значимо ( $p < 0,05$ ) більше, чем у кролей групи контролю.

При гистологічному дослідженні мікропрепаратів було виявлено, що желудок кролей обоєх груп мав слизисту оболочку, підслизисту основу, м'язову і серозну оболочку.

У животних основної групи, виведених із експеримента через 1 місяць після операції, при дослідженні мікропрепаратів було виявлено утолщення серозної оболочки за рахунок масивних полів грануляційної тканини, яка розпалгалась в зоні шовного матеріала і оточувала сітку. Грануляційна тканина була різної степені зрелості. Так, в частині полів зрення отримувалась умеренно зрелая грануляційна тканина, характеризується наявністю невыраженого волокнистого компонента і умеренно виражених клітинного і судинного компонентів. Волокнистий компонент був представлений тонкими, хаотично розположеними волокнами з'єднательної тканини, маючими червоно-розовий колір при окрасці пікрофуксином по ван Гизону. При окрасці по Маллорі було відзначено преобладання колагенових волокон, маючих синій колір, над еластическими волокнами, котрі були

червоного кольору. Клітинний компонент грануляційної тканини представлений клітками фібробластического ряду, лімфоцитами, макрофагами і небагато численними клітками типу инородних тіл, судинистий компонент – мелкими, неравномерно розположеними судинами з умеренними ознаками порушення мікроциркуляції. В частині полів зрення отримувалась зрелая грануляційна тканина з вираженим волокнистим і умеренно вираженими клітинним і судинистим компонентами.

Містами грануляційна тканина вросла в м'язовий шар стінки желудка. В даних ділянках кое-де м'язова тканина неравномерно окрашивалась гематоксилином і еозином і мала червоно-розовий колір при окрасці по Рего, що свідечувало о розвитку ішемических змін.

У животних, виведених із експеримента через 3 місяці після операції, при гистологічному дослідженні мікропрепаратів в зоні сітки місцями отримувалась зрелая грануляційна тканина, а місцями – щільна з'єднательна тканина з умеренною реакцією продуктивного характеру, характеризується наявністю клітинного інфільтрата, з'єднательної тканини, що складається із лімфоцитів і единичних кліток типу инородних тіл.

По даним мікроскопії препаратів кроликів основної групи, виведених із експеримента через 6 місяців після операції, в зоні сітки отримувалась з'єднательна тканина, яка місцями вросла в підлеглий м'язовий шар.

**Вывод**

В результате комплексного экспериментально-морфологического исследования была предложена новая методика хирургического лечения ожирения, характеризующаяся наложением сетки сверху сформированной по большой кривизне желудка складки путем инвагинации части стенки желудка в его про-

свет, что позволит у больного в отдаленные периоды предотвратить растяжение желудка.

**Перспективой дальнейших исследований** является проведение иммуногистохимического исследования фрагментов желудка из области складки и сетки, а также внедрение разработанной методики в клинику в целях хирургического лечения больных с ожирением.

**Список литературы**

1. *Фадеенко Г. Д.* Ожирение как проблема клинической медицины / Г. Д. Фадеенко, Л. В. Масляева // Ліки України. – 2009. – № 6 (132). – С. 31–37.
2. *Бутрова С. А.* От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета / С. А. Бутрова // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – № 2 (50). – С. 19–24.
3. *Панкрушина А. Н.* Лептин: новые перспективы и подходы к коррекции ожирения / А. Н. Панкрушина, К. Ю. Толстых // Вестник ТвГУ. Серия «Биология и экология». – 2008. – Вып. 10. – С. 91–97.
4. *Савельева Л. В.* Современная концепция лечения ожирения / Л. В. Савельева // Ожирение и метаболизм. – 2011. – № 1. – С. 51–56.
5. *Mognol P.* Laparoscopic sleeve gastrectomy (LSG): review of a new bariatric procedure and initial results / P. Mognol, D. Chosidow, J. P. Marmuse // Surg. Technol. Int. – 2006. – V. 15. – P. 47–52.
6. *Talebpour M.* Laparoscopic total gastric vertical plication in morbid obesity / M. Talebpour, B. S. Amoli // J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A. – 2007. – V. 17 (6). – P. 793–798.
7. Моделирование острого пиелонефрита у животных различного вида / А. В. Лукьянова, В. Т. Долгих, Э. Г. Потиевский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – № 4. – С. 42–47.
8. *Данилов Р. К.* Раневой процесс: гистогенетические основы / Р. К. Данилов. – СПб. : ВМедА, 2008. – 378 с.

**К.М. Милиця, І.В. Сорокіна, М.С. Мирошніченко**

**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНЕ ОБґРУНТУВАННЯ НОВОЇ МЕТОДИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ОЖИРІННЯ**

Останнім часом для лікування ожиріння стали широко використовуватись хірургічні методи, які мають різні недоліки, що диктує необхідність пошуку і розробки нових методів хірургічного лікування даних хворих. У нашому дослідженні апробована в експерименті і морфологічно оцінена ефективність нової методики хірургічного лікування ожиріння. Проведено експеримент з використанням 30 однорічних кроликів породи шиншила чоловічої статі, які були розділені на дві групи: контрольну (n=9) і основну (n=21). У тварин основної групи в ході оперативного втручання на шлунку по великій кривизні була сформована складка, частина поверхні якої була покрита сіткою. Тварин виводили з експерименту через 1, 3 і 6 місяців після операції. Матеріалом дослідження був фрагмент тканини шлунка з ділянки великої кривизни. Використовувалися органомеричні, гістологічні, гістохімічні, морфометричні та статистичні методи дослідження. В результаті комплексного експериментально-морфологічного дослідження запропоновано нову методику хірургічного лікування ожиріння, що характеризується накладенням сітки зверху сформованої по великій кривизні шлунка складки шляхом інвагінації частини стінки шлунка в його просвіт, що дозволить у хворого у віддалені періоди запобігти розтягненню шлунка.

**Ключові слова:** експеримент, морфологія, ожиріння, хірургічне лікування.

**К.М. Militsa, I.V. Sorokina, M.S. Myroshnychenko**

**EXPERIMENTAL AND MORPHOLOGICAL SUBSTANTIATION OF THE NEW METHOD OF SURGICAL TREATMENT OF OBESITY**

In recent years, surgical techniques have been widely used for the treatment of obesity, which are characterized by various shortcomings that dictates the need to find and develop new methods of surgical treatment of these patients. The effectiveness of the new method of surgical treatment of obesity has been

---

approved in the experiment and has been morphologically estimated. An experiment was conducted using a 30 year-old male rabbits, which were divided into two groups: control (n=9) and basic (n=21). In animals of the basic group during surgical intervention on the greater curvature of the stomach was formed the crease of the some surface of which was covered by the grid. The experimental animals were taken out after 1, 3 and 6 months after surgery. The material of the study was the fragment of the stomach tissue of the greater curvature region. Organometrical, histological, histochemical, morphometrical and statistical methods of investigation were used. As the result of the complex experimental and morphological study the new method of surgical treatment of obesity has been proposed, characterized by the overlay of the grid on the top of the fold formed on the greater curvature of the stomach by the intussusception of the stomach wall in the lumen, that will allow to prevent the stretching of the stomach of the patient in the remote periods.

**Keywords:** *experiment, morphology, obesity, surgical treatment.*

*Поступила 20.10.15*

УДК 616-003.218-008.817-056.7-053.2:[616.31:616.211/.24]:57.083.1

*Р.С. Назарян, М.В. Ткаченко, Н.І. Коваленко*

*Харківський національний медичний університет*

## **МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БІОТОПІВ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ ТА ДИХАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ПРИ МУКОВІСЦИДОЗІ У ДІТЕЙ**

Досліджено мікробіоценоз зубного нальоту дітей, хворих на муковісцидоз, та його залежність від мікробіоти дихальних шляхів. Показано, що у хворих на муковісцидоз відбувається часткове заміщення представників нормальної мікрофлори ротової порожнини  $\alpha$ -гемолітичних стрептококів і непатогенних *Neisseria spp.* умовно-патогенними мікроорганізмами. На кількісні і якісні характеристики мікрофлори зубного нальоту чинять вплив вік хворої дитини та склад мікробіоти органів дихальної системи. Тяжкість перебігу захворювань ротової порожнини визначається розширенням спектра патогенів у зоні ураження, а саме: виявленням трикомпонентних асоціацій бактерій і грибів *C. albicans*.

**Ключові слова:** муковісцидоз, зубний наліт, мікробіота дихальних шляхів.

Муковісцидоз – поширена спадкова патологія із мультиорганною маніфестацією, що супроводжується генералізованим ураженням екзокринних залоз. Частота захворювання – 1:2–2,5 тис. новонароджених у представників європеїдної раси [1].

Дегідратація секретів усіх екзокринних залоз організму лежить в основі патології органів дихальної системи, шлунково-кишкового тракту, гепатобіліарної і сечостатевої систем. Мукостаз, що розвивається в органах дихальної системи, призводить до розвитку інфекційно-запальних процесів та колонізації слизових оболонок умовно-патогенними і патогенними мікроорганізмами, які, у свою чергу, обтяжують інфекційний процес [2–7].

Перебіг інфекційних захворювань при муковісцидозі ускладнюється зниженням мукозального імунітету, кількості макрофагів та їх функції («сплячі макрофаги»), фагоцитарної функції лейкоцитів [8–10].

Мета дослідження – вивчення мікробіоценозу зубного нальоту дітей, хворих на муковісцидоз, та його залежності від мікробіоти дихальних шляхів.

**Матеріал і методи.** Обстежено 37 дітей у віці від 8 місяців до 17 років. У роботі

використані результати бактеріологічних досліджень різного клінічного матеріалу від 20 хворих на муковісцидоз (основна група) та 17 дітей, що звернулися до стоматолога з метою санації порожнини рота (контрольна група). Як клінічний матеріал було взято мазки із зубного нальоту та додатково у хворих на муковісцидоз досліджували мокротиння і мазки із зіва. Етіологічну значущість у захворюванні враховували при рівні мікробного числа для бактерій не менше  $10^4$  КУО і для грибів  $10^3$  КУО.

Мікробіологічне дослідження включало виділення збудників, ідентифікацію за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями культур відповідно до Наказу МОЗ СРСР від 22.04.85 № 535 [11]. Всього було виділено і проаналізовано 89 штамів мікроорганізмів.

**Результати та їх обговорення.** При вивченні етіологічної структури представників мікробіоти зубного нальоту у хворих на муковісцидоз було виділено 46 штамів умовно-патогенних мікроорганізмів і у дітей контрольної групи – 43 штами умовно-патогенних мікроорганізмів. У хворих основної групи найбільш значущими були  $\alpha$ -гемолітичні

© Р.С. Назарян, М.В. Ткаченко, Н.І. Коваленко, 2015

стрептококи (37,2 %), у той час як у пацієнтів контрольної групи провідне місце належало *Neisseria spp.* (39,5 %) і  $\alpha$ -гемолітичним стрептококам (37,2 %), табл. 1. У хворих обох груп приблизно з однаковою частотою виді-

ганізмами, а саме: *S. aureus*, *E. aerogenes* і *E. coli*. Кількісні характеристики виділеної мікрофлори у хворих основної групи не мали вірогідної різниці від показників контрольної групи (табл. 1).

Таблиця 1. Частка окремих представників мікрофлори, виділеної із зубного нальоту хворих обстежених груп

Мікроорганізми	Частота виділення мікроорганізмів		Щільність мікробної колонізації, Ig КУО/г (M $\pm$ m)
	абс.	%	
<i>Основна група</i>			
Альфа-гемолітичні стрептококи	18	39,1	6,05 $\pm$ 0,60
<i>S. aureus</i>	6	13,0	4,67 $\pm$ 1,00
<i>S. epidermidis</i>	–	–	–
<i>Neisseria spp.</i>	8	17,4	5,25 $\pm$ 0,70
<i>E. aerogenes</i>	4	8,7	4,75 $\pm$ 0,20
<i>E. coli</i>	2	4,3	4,0 $\pm$ 0,0
<i>C. albicans</i>	8	17,4	4,25 $\pm$ 0,70
<i>Контрольна група</i>			
Альфа-гемолітичні стрептококи	16	37,2	6,19 $\pm$ 0,50
<i>S. aureus</i>	1	2,3	4,0 $\pm$ 0,0
<i>S. epidermidis</i>	1	2,3	4,0 $\pm$ 0,0
<i>Neisseria spp.</i>	17	39,5	5,65 $\pm$ 0,70
<i>E. aerogenes</i>	–	–	–
<i>E. coli</i>	–	–	–
<i>C. albicans</i>	8	18,6	4,35 $\pm$ 0,90

лялися гриби *Candida albicans* (17,4 % – в основній групі, 18,6 % – у контрольній). У хворих основної групи порівняно з контролем значно переважали *Staphylococcus aureus* (13,0 і 2,3 % відповідно), а також виявлялися грамнегативні палички *Enterobacter aerogenes* (8,7 %) та *Escherichia coli* (4,3 %). Отримані результати свідчать про те, що у хворих на муковісцидоз відбувається часткове заміщення представників нормальної мікрофлори ротової порожнини  $\alpha$ -гемолітичних стрептококів і непатогенних *Neisseria spp.* умовно-патогенними мікроор-

Ізольовані із зубного нальоту мікроорганізми у хворих без муковісцидозу виділялися тільки в асоціаціях, в той час як у дітей з муковісцидозом 90 % мікроорганізмів виявлялися в асоціаціях, а 10 % – у монокультури (табл. 2). У дітей обох груп більшість асоціацій була представлена грампозитивними і грамнегативними бактеріями. У 44,4 % хворих на муковісцидоз і 47 % дітей контрольної групи до бактеріальної мікрофлори приєднувалися гриби *C. albicans*. Виявлені асоціації мікроорганізмів в обох групах були як дво-, так і трикомпонентні.

Таблиця 2. Склад мікрофлори (асоціації), виділеної із зубного нальоту хворих обстежених груп

Мікроорганізми	Частота виділення у хворих обстежених груп			
	основної		контрольної	
	абс.	%	абс.	%
Монокультура	2	10	0	0
Асоціації:	18	90	17	100
Бактерії + <i>C. albicans</i>	8	44,4	8	47
Грампозитивні бактерії	1	5,6	0	0
Грампозитивні бактерії + грамнегативні бактерії	9	50	9	53
Двокомпонентні	10	50	8	47
Трикомпонентні	8	40	9	53

Найчастіше до складу двокомпонентних асоціацій у хворих обох груп входили  $\alpha$ -гемолітичні стрептококи і *Neisseria spp.*, до яких у випадку трикомпонентних асоціацій приєднувалися гриби *C. albicans* (табл. 3, 4).

льоту, свідчили про те, що з віком дітей зростає роль *S. aureus* і *C. albicans* в інфекційних процесах ротової порожнини за рахунок витіснення представників нормальної мікрофлори ротової порожнини  $\alpha$ -гемолітичних стреп-

Таблиця 3. Якісний та кількісний склад двокомпонентних асоціацій, виділених із зубного нальоту

Вид мікроорганізму	Частота асоціацій				
	<i>Neisseria spp.</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. aerogenes</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
<i>Основна група</i>					
Альфа-гемолітичні стрептококи	4	1	0	2	2
<i>S. aureus</i>	0	0	1	0	0
<i>Контрольна група</i>					
Альфа-гемолітичні стрептококи	7	0	0	0	0
<i>S. epidermidis</i>	1	0	0	0	0

Таблиця 4. Якісний і кількісний склад трикомпонентних асоціацій, виділених із зубного нальоту

Вид мікроорганізмів	Частота асоціацій		
	<i>C. albicans</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. aerogenes</i>
<i>Основна група</i>			
Альфа-гемолітичні стрептококи + <i>Neisseria spp.</i>	4	–	–
Альфа-гемолітичні стрептококи + <i>S. aureus</i>	1	–	2
<i>S. aureus</i> + <i>E. aerogenes</i>	1	–	2
<i>Контрольна група</i>			
Альфа-гемолітичні стрептококи + <i>Neisseria spp.</i>	8	1	0

У деяких хворих на муковісцидоз  $\alpha$ -гемолітичні стрептококи були представлені в асоціаціях з *S. aureus* або грамнегативними паличками *E. aerogenes* чи *E. coli*.

У 75 % хворих на муковісцидоз трикомпонентні асоціації виявлялися при наявності тяжкого або середнього з обтяженням ступеня процесу. Крім того, у цих хворих визначали високий індивідуальний рівень інтенсивності карієсу або тяжкий ступінь запального процесу в яснах (у 95 % хворих було встановлено хронічний генералізований катаральний гінгівіт). У дітей контрольної групи трикомпонентні асоціації виділялися у випадках середнього і високого рівня інтенсивності карієсу (67 %) чи наявності гінгівіту (15 %), а у 5 осіб був установлений гастрит (55,5 %).

З метою виявлення поширеності мікроорганізмів залежно від віку діти, хворі на муковісцидоз, були розподілені за віком на групи: 1-ша – до 3 років, 2-га – 4–6 років, 3-тя – 7–14 років, 4-га – 15–17 років. Результати аналізу мікрофлори, виділеної із зубного на-

тококів і непатогенних нейсерій (табл. 5). Так, кількість виділених штамів *S. aureus* у хворих 3-ї і 4-ї груп становила по 33,3 %, тоді як у 1-ї і 2-ї вікових групах стафілокок виділявся тільки у 16,7 % випадків. Розширення мікробіоценозу зубного нальоту за рахунок *C. albicans* мало чітко виражену вікову залежність. У той час як у дітей 1-ї групи частка грибів становила лише 12,5 %, у хворих 2-ї і 3-ї груп – по 25 %, то у дітей віком 15–17 років кандиди виділялися у 37,5 %. Натомість частка непатогенних нейсерій у хворих 4-ї групи знизилася до 12,5 %, а стрептококів – до 16,7 %, що було нижче за показники молодших вікових груп.

При вивченні мікрофлори, виділеної із мокротиння і зіва хворих на муковісцидоз, було ідентифіковано 10 видів і 2 роди мікроорганізмів (табл. 6). Спостерігалася кореляція між частотою виділення бактерій і грибів із мокротиння і зіва. Найпоширенішими були бактерії роду *Pseudomonas* (*P. aeruginosa* і *P. alcaligenes*) – 26,5 % у мокротинні і 16,3 %

Таблиця 5. Частка окремих представників мікрофлори, виділеної із зубного нальоту хворих на муковісцидоз, залежно від віку

Мікроорганізми	Групи хворих							
	1-ша		2-га		3-тя		4-та	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Streptococcus spp.</i>	5	27,8	4	22,2	6	33,3	3	16,7
<i>S. aureus</i>	1	16,7	1	16,7	2	33,3	2	33,3
<i>Neisseria spp.</i>	3	37,5	1	12,5	3	37,5	1	12,5
<i>C. albicans</i>	1	12,5	2	25,0	2	25,0	3	37,5
<i>E. aerogenes</i>	1	25,0	1	25,0	1	25,0	1	25,0
<i>E. coli</i>	–	–	–	–	2	100	–	–

Таблиця 6. Частка окремих представників мікрофлори, виділеної із мокротиння і зів хворих на муковісцидоз

Мікроорганізми	Мокротиння		Зів	
	абс.	%	абс.	%
<i>P. aeruginosa</i>	7	20,6	5	10,2
<i>P. alcaligenes</i>	2	5,9	3	6,1
<i>S. aureus</i>	5	14,7	7	14,3
<i>S. saprophyticus</i>	1	2,9	–	–
<i>Streptococcus spp.</i>	5	14,7	11	22,4
<i>S. pneumoniae</i>	2	5,9	–	–
<i>S. viridans</i>	–	–	1	2,0
<i>S. epidermidis</i>	1	2,9	9	18,4
<i>E. faecium</i>	2	5,9	5	10,2
<i>E. cloacae</i>	2	5,9	1	2,0
<i>E. coli</i>	–	–	2	4,1
<i>A. lwoffii</i>	2	5,9	–	–
<i>C. albicans</i>	4	11,8	3	6,1
<i>C. krusei</i>	–	–	1	2,0
<i>A. niger</i>	1	2,9	–	–
<i>Flavobacterium spp.</i>	–	–	1	2,0
Всього штамів	34		49	

у зіві. Наступними за значущістю були *S. aureus* (14,7 і 14,3 % відповідно) та *Streptococcus spp.* (14,7 і 22,4 % відповідно). *C. albicans* виділялися у 11,8 % випадків із мокротиння і у 6,1 % – із зіву.

За даними ряду авторів, провідними патогенами у хворих на муковісцидоз є *S. aureus* і *P. aeruginosa* [12–14].

При інфекціях легень у таких хворих виділяється більшість бактерій із навколишнього середовища, включаючи *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, гриби, атипичні мікобактерії, тоді як *S. pneumoniae*, *H. influenzae* або *M. catarrhalis* й інші бактерії, які належать до ендогенної мікрофлори, при муковісцидозі зустрічаються значно рідше. Більше того, у зв'язку з хронічним пе-

ребігом захворювання легень бактеріальні патогени, такі як *S. aureus* або *P. aeruginosa*, міняють свій фенотип. При цьому нерідко спостерігаються мукоїдні або малі колоніальні варіації, які складно розпізнати в неспеціалізованих лабораторіях [15].

У більшості випадків у мокротинні і змивах із зіву переважали грампозитивні бактерії. Лише в одиничних випадках виділялися грамнегативні палички, а саме: *Enterobacter cloacae* і *Acinetobacter lwoffii* (5,9 %) із мокротиння, а *E. coli* (4,1 %) і *Flavobacterium spp.* (2,0 %) із зіву.

Мікроорганізми родів *Flavobacterium* (*Chryseobacterium*), *P. aeruginosa* та *Acinetobacter spp.* належать до групи неферментуючих бактерій, які викликають розвиток

інфекцій переважно в імунокомпрометованих хворих [16].

Розширення видового складу мікробіоценозів за рахунок грибів роду *Candida* також свідчить про зниження колонізаційної резистентності слизових оболонок дихальних шляхів.

Порівнявши мікрофлору, виділену із мокротиння, зіва та зубного нальоту хворих на муковісцидоз, ми виявили кореляцію між колонізацією вказаних біотопів золотистим стафілококом і грибами *C. albicans*. У 3 із 6 хворих (50 %), у яких виділявся стафілокок із зубного нальоту, даний патоген мав місце і у змивах із зіва у клінічно значущих значеннях. Гриби *C. albicans*, які висівалися із зубного нальоту у 8 хворих, були також виявлені в мокротинні і зіві у 6 із них (63 %). Альфа-гемолітичні стрептококи є представниками нормальної мікрофлори ротової порожнини, тому вони виділялися із зубного нальоту майже в усіх хворих (у 18 хворих, або 90 %) із щільністю мікробної колонізації Іg 6,05 КУО/г. Указані мікроорганізми були виявлені у мокротинні у 6 хворих (30 %) із щільністю мікробної колонізації Іg 5 КУО/г і у зіві – у 12 хворих (60 %) із щільністю мікробної колонізації Іg 6,7 КУО/г.

Таким чином, мікробіоценоз зубного нальоту дітей, хворих на муковісцидоз, характеризується активною колонізацією поверхні зубів  $\alpha$ -гемолітичними стрептококами, які виділяються в асоціаціях як з грамположитив-

ними чи грамнегативними бактеріями, так і з грибами *C. albicans*. Порівняно із результатами аналізу мікрофлори зубного нальоту дітей, які не хворіли на муковісцидоз, спостерігається розширення спектра мікроорганізмів за рахунок витіснення непатогенних нейсерій золотистим стафілококом та умовно-патогенними грамнегативними паличками родини *Enterobacteriaceae*. На кількісні і якісні характеристики мікрофлори зубного нальоту чинять вплив декілька факторів, зокрема, вік хворої дитини та склад мікробіоти органів дихальної системи. Так, з віком дітей зростає роль *S. aureus* і *C. albicans* в інфекційних процесах ротової порожнини через зменшення ролі представників нормальної мікрофлори ротової порожнини  $\alpha$ -гемолітичних стрептококів і непатогенних нейсерій. Колонізація слизових оболонок дихальних шляхів золотистим стафілококом та грибами *C. albicans* збільшує вірогідність розвитку захворювань ротової порожнини, викликаних вказаними мікроорганізмами. Тяжкість перебігу захворювань ротової порожнини визначається розширенням спектра патогенів у зоні ураження, а саме: виявленням трикомпонентних асоціацій бактерій і грибів *C. albicans*.

**Перспективним** є подальше вивчення стоматологічного статусу дітей з муковісцидозом і визначення шляхів профілактики та лікування патології органів порожнини рота серед даного контингенту хворих.

### Список літератури

1. *Ленарт Т. В.* Муковісцидоз у дітей / Т. В. Ленарт // *Новости медицины и фармации* : газета. – 2008. – № 256 (тематический номер). Аллергология, пульмонология и иммунология. – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/6189>.
2. *Антипкин Ю. Г.* Современная клиническая характеристика течения муковисцидоза у детей в Украине / Ю. Г. Антипкин, Л. П. Михайлец // *Репродуктивное здоровье женщин*. – 2006. – № 3 (28). – С. 215–217.
3. *Ашерова И. К.* Муковісцидоз / И. К. Ашерова, Н. И. Капранов. – М., 2013. – С. 7–105.
4. *Генетика бронхолегочных заболеваний* / Е. К. Гинтер, Н. И. Капранов, Н. В. Петрова, Н. Ю. Каширская. – М. : Атмосфера, 2010. – Гл. 5. – С. 51–78.
5. *Капранов Н. И.* Муковісцидоз: современные достижения и актуальные проблемы : методические рекомендации / Н. И. Капранов, Н. Ю. Каширская. – М., 2008. – С. 20–46.
6. *Bush A.* Cystic fibrosis / A. Bush, M. Gotz // *Eur. Resp. Mon.* – 2006. – Ch. 15. – P. 234–289.
7. *Hodson M.* Cystic fibrosis / M. Hodson, G. Duncan, A. Bush. – [3<sup>rd</sup> ed.]. – London : Edward Arnold (Publishers)Ltd., 2007. – 477 p.
8. *Капранов Н. И.* Муковісцидоз – современное состояние проблемы / Н. И. Капранов // *Пульмонология*. – М., 2006. – Прилож. 15 лет Рос. центру муковісцидоза. – С. 5–11.

9. Особенности бронхообструктивного синдрома при муковисцидозе – этиопатогенез и терапия / Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов, В. Д. Толстова [и др.] // РМЖ. Пульмология. – 2007. – Т. 4, № 15. – С. 1–6.
10. Пульмонология. Приложение. ГУ «Медико-генетический научный центр РАМН» (Российский центр муковисцидоза). – М., 2006. – С. 5124.
11. Приказ МЗ СССР от 22.04.85 № 535 Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. – М., 1985. – 62 с.
12. Муковисцидоз. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний / [под ред. А. А. Баранова, Н. Н. Володина, Г. А. Самсыгиной]. – М. : Литтерра, 2007. – С. 536–559.
13. *Льченко С. І.* Клініко-мікробіологічні особливості перебігу муковісцидозу у дітей великого промислового міста / С. І. Льченко // Патологія. – 2014. – № 3 (32). – С. 73–77.
14. Микробный пейзаж дыхательных путей при муковисцидозе у детей / В. А. Фёклин, В. П. Кандыба, Е. Г. Колиушко [и др.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2009. – № 13 (1/2). – С. 342.
15. *Ленарт Т. В.* Антибактериальная терапия муковисцидоза у детей / Т. В. Ленарт // Новости медицины и фармации : газета. – 2008. – № 236 (тематический номер). Антимикробная и противовирусная терапия. – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/4823>.
16. Род *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*): клиническое значение, идентификация, чувствительность к антибиотикам / Л. Г. Боронина, М. П. Кукушкина, К. В. Крутова, С. М. Блинова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2003. – Т. 5, № 3. – С. 243–250.

***R.S. Nazaryan, M.V. Tkachenko, N.I. Kovalenko***

#### **МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОТОПОВ ПОЛОСТИ РТА И ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ МУКОВИСЦИДОЗЕ У ДЕТЕЙ**

Исследованы микробиоценоз зубного налета детей, больных муковисцидозом, и его зависимость от микробиоты дыхательных путей. Показано, что у больных муковисцидозом происходит частичное замещение представителей нормальной микрофлоры ротовой полости  $\alpha$ -гемолитических стрептококков и непатогенных *Neisseria spp.* условно-патогенными микроорганизмами. На количественные и качественные характеристики микрофлоры зубного налета оказывают влияние возраст больного ребенка и состав микробиоты органов дыхательной системы. Тяжесть течения заболеваний ротовой полости определяется расширением спектра патогенов в зоне поражения, а именно: выявлением трехкомпонентных ассоциаций бактерий и грибов *C. albicans*.

**Ключевые слова:** муковисцидоз, зубной налет, микробиота дыхательных путей.

***R.S. Nazaryan, M.V. Tkachenko, N.I. Kovalenko***

#### **MICROBIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF THE BIOTOPS OF ORAL CAVITY AND RESPIRATORY SYSTEM IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS**

The microbiocenosis of dental plaque in children with cystic fibrosis is associated with the microbiota of the respiratory tract. It is shown, that patients with a mucoviscidosis have a partial replacement of representatives of a normal microflora of a mouth of  $\alpha$ -hemolytic *Streptococci* and nonpathogenic *Nesseria spp.* opportunistic microorganisms. On the quantitative and qualitative characteristics of the microflora of dental plaque is depends by the age of the child and the composition of the microbiota of the respiratory system. The severity of diseases of the oral cavity is defined by expansion pathogens in the affected area.

**Keywords:** cystic fibrosis, dental plaque, microbiota of the respiratory system.

*Поступила 13.10.15*

УДК 611.817.1.018:611.134.9

*А.Ю. Степаненко, Н.И. Марьенко*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ФРАКТАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ КАК МЕТОД МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТНОЙ СОСУДИСТОЙ СЕТИ МОЗЖЕЧКА ЧЕЛОВЕКА**

Фрактальный анализ используется для описания структур, обладающих свойствами фрактала – самоподобием и масштабной инвариантностью. Предложен алгоритм применения фрактального анализа для исследования поверхностной сосудистой сети мозжечка человека. Приведена методика определения фрактального индекса способом разбиения на квадраты. Показано, что различия структуры сосудистого русла при магистральном, рассыпном и смешанном типах его строения отражаются на величине его фрактального индекса: при рассыпном типе ветвления более высокий фрактальный индекс сосудистой сети мозжечка ( $1,75 \pm 0,01$ ), чем при смешанном ( $1,50 \pm 0,01$ ) и магистральном ( $1,40 \pm 0,01$ ) ( $p < 0,05$ ). Исследование сосудистого русла с помощью фрактального индекса может стать основой для разработки объективных критериев диагностики сосудистых заболеваний центральной нервной системы.

**Ключевые слова:** *мозжечок, сосуды, фрактал, фрактальный индекс.*

Морфометрия является обязательной составной частью современных морфологических исследований. Морфометрические методы позволяют получить объективные, статистически проверяемые данные на разных уровнях структурной организации: субклеточном, клеточном, тканевом и органном [1, 2].

Известные морфометрические методы позволяют достаточно точно исследовать свойства биологических объектов, имеющих форму, приближенную к простым геометрическим фигурам, т. е. линейную, округлую, многоугольную. Но некоторые биологические объекты, в том числе и структуры организма человека, имеют разветвленную форму. К ним относятся: дендритное дерево нейронов, бронхиальное дерево легких, разветвленные протоки экзокринных желез, сосудистое русло, проводящая система сердца, губчатое вещество кости и др. [3]. Для комплексного морфометрического исследования таких биологических объектов в последнее десятилетие стали применять фрактальный анализ.

Впервые понятие *фрактал* (лат. *fractus* – дробленный, сломанный, разбитый) было пред-

ложено В. Mandelbrot как математическое множество, обладающее свойством самоподобия, т. е. в точности или приближенно совпадающее с частью себя самого. Фракталом может считаться любой объект сложной структуры, который имеет такую же форму, как и одна или более составляющих его частей. Таким образом, фрактал обладает свойством масштабной инвариантности: увеличение масштаба не ведет к упрощению его структуры [4, 5].

В неживой природе свойствами фракталов обладают снежинки, кристаллы, горные хребты, рисунок береговой линии, в живой природе – раковины моллюсков, листья папоротника. Многие объекты в организме человека также обладают свойствами фракталов [6–9]. В то же время все природные объекты, обладающие фрактальными свойствами, не имеют математически точной закономерности, характеризующей свойства их формы, т. е. не являются истинно фракталами. Их называют квазифрактальными [3].

Квазифрактальные биологические структуры, не поддающиеся строгому описанию в

© А.Ю. Степаненко, Н.И. Марьенко, 2015

традиционных рамках с помощью морфометрии, могут быть охарактеризованы с помощью фрактального индекса – показателя заполнения пространства фрактальной структурой, меры сложности ее пространственной организации. Фрактальный индекс определяют несколькими способами. Наиболее простым в применении и удобным для исследования анатомических объектов является метод разбиения на квадраты, или box-counting [10, 11].

Цель данной работы – разработка алгоритма применения фрактального анализа для исследования поверхностной сосудистой сети мозжечка человека.

**Материал и методы.** Объект исследования – сосудистое русло верхней поверхности мозжечка человека. Исследуемый участок фотографируют вместе с наложенной на него

калибровочной линейкой с помощью зеркального цифрового фотоаппарата Nikon 3100. Полученные цифровые изображения обрабатывают и анализируют с помощью компьютерной программы Adobe Photoshop CS5. Проводят калибровку увеличения и из изображения вырезают квадрат, соответствующий участку 4×4 см на поверхности мозжечка.

На изображение накладывают морфометрическую сетку, содержащую четыре квадрата (ячейки), со сторонами размерами 1/2×1/2 квадрата поля зрения, и подсчитывают количество ячеек, в которых находятся фрагменты сосудистой сети (рис. 1). Затем последовательно накладывают сетки, сторона ячейки которых в два, четыре, восемь раз меньше, чем первой. Количество ячеек каждой следующей сетки, следовательно, в четыре раза больше, чем предыдущей (табл. 1).

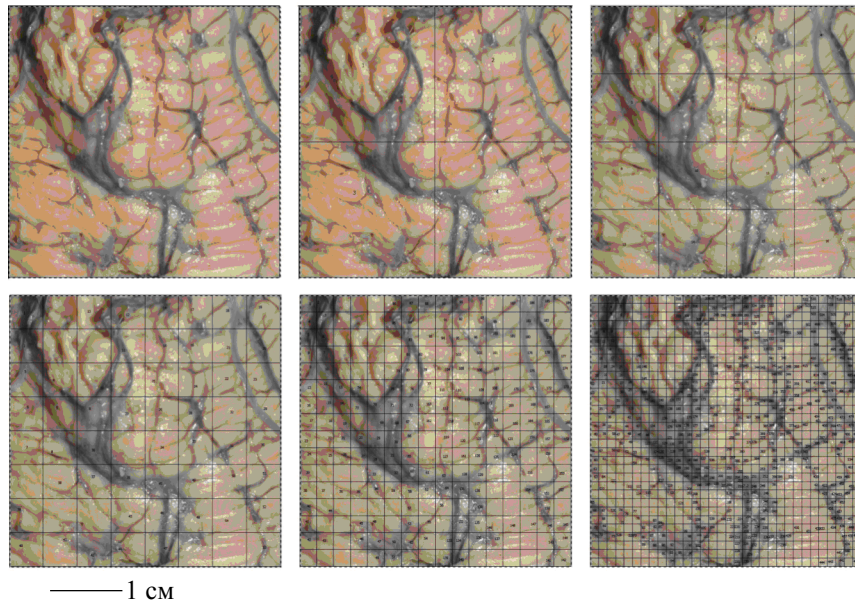


Рис. 1. Пример подсчета фрактального индекса методом box-counting в компьютерной программе Adobe Photoshop CS5

Таблица 1. Структура фрактальной сетки

Этап исследования	Box Size*	Количество квадратов сетки	Площадь одного квадрата, см×см**
1-й	1/2	4	2,0×2,0
2-й	1/4	16	1,0×1,0
3-й	1/8	64	0,5×0,5
4-й	1/16	256	0,25×0,25
5-й	1/32	1024	0,125×0,125

*Примечание.* \* Box Size – отношение длины стороны ячейки к длине стороны исследуемой области (принимаемой за 1,0). \*\* Площадь поверхности мозжечка, покрываемая одной ячейкой сетки.

Как видно из данных табл. 1, с увеличением количества квадратов сетки пропорционально уменьшается площадь поверхности мозжечка, покрываемая одним квадратом сетки.

Результаты подсчета количества ячеек, содержащих фрагменты сосудистой сети, заносят в таблицу (табл. 2).

*Таблица 2. Количество ячеек морфометрической сетки, содержащих фрагменты сосудистой сети (N)*

Этап исследования	Количество квадратов сетки	
	всего	N
1-й	4	4
2-й	16	16
3-й	64	53
4-й	256	162
5-й	1024	427

Как видно из данных рис. 1 и табл. 2, на первом и втором этапах подсчета все ячейки содержат фрагменты сосудистой сети. Начиная с третьего этапа подсчета количество ячеек, содержащих фрагменты сосудистой сети, не совпадает с общим количеством ячеек, так как имеются «пустые» ячейки. Для дальнейшего исследования первый и второй этапы исследования пропускают, а учитывают данные подсчета на третьем, четвертом и пятом этапах.

Далее рассчитывают натуральный логарифм двух чисел: числа, обратного значению Box Size, т. е.  $1/\text{Box Size}$ , и N (табл. 3).

*Таблица 3. Величина натурального логарифма контрольных чисел*

Этап исследования	Box Size	N	$\ln(1/\text{Box Size})$	$\ln(N)$
1-й	1/2	4	0,693	1,386
2-й	1/4	16	1,386	2,773
3-й	1/8	53	2,079	3,970
4-й	1/16	162	2,773	5,088
5-й	1/32	427	3,466	6,057

По полученным данным строят график зависимости  $\ln(N)$  от  $\ln(1/\text{Box Size})$  (рис. 2) и рассчитывают уравнение линейной регрессии. Коэффициент перед переменной в уравнении линейной регрессии, определяющий угол наклона графика к оси X, и представляет собой фрактальный индекс.

Линейная зависимость, представленная на рис. 2, с высокой точностью (коэффици-

ент достоверности аппроксимации  $R^2=0,998$ ) может быть описана уравнением  $y=1,5047x+0,8663$ , следовательно, фрактальный индекс сосудистой сети округленно равен 1,5.

**Результаты.** Фрактальный индекс сосудистой сети поверхности мозжечка варьирует от 1,31 до 1,86, его среднее значение –  $1,52 \pm 0,01$ , среднее квадратическое отклонение – 0,01 (коэффициент вариации – 6,5 %). Медиана (1,50) близка к среднему значению. Величина 2,5-го перцентиля (1,34) близка к значению M-2 $\sigma$ , 97,5-го перцентиля (1,77) – к значению M+2 $\sigma$ . Величина 16-го перцентиля (1,40) равна значению M-1 $\sigma$ , 84-го (1,64) – M+ $\sigma$ . Таким образом, значения фрактального индекса распределены по нормальному закону. Следовательно, три типа ветвления сосудов могут быть количественно охарактеризованы с помощью параметров распределения: среднего значения и среднего квадратического отклонения.

Получены следующие значения фрактального индекса поверхностной сосудистой сети мозжечка человека при различных типах строения: при магистральном –  $1,40 \pm 0,01$ , при рассыпном –  $1,75 \pm 0,01$  и при смешанном –  $1,50 \pm 0,01$ .

Различия структуры сосудистого русла отражаются на величине его фрактального индекса: при рассыпном типе ветвления более высокий фрактальный индекс, чем при смешанном и магистральном, различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

**Обсуждение.** Метод подсчета квадратов для определения фрактального индекса близок по содержанию к классическому методу морфометрии – стереометрическому анализу. При использовании обоих методов на изображение объекта исследования накладывают морфометрическую сетку. При этом между двумя методами имеются два различия.

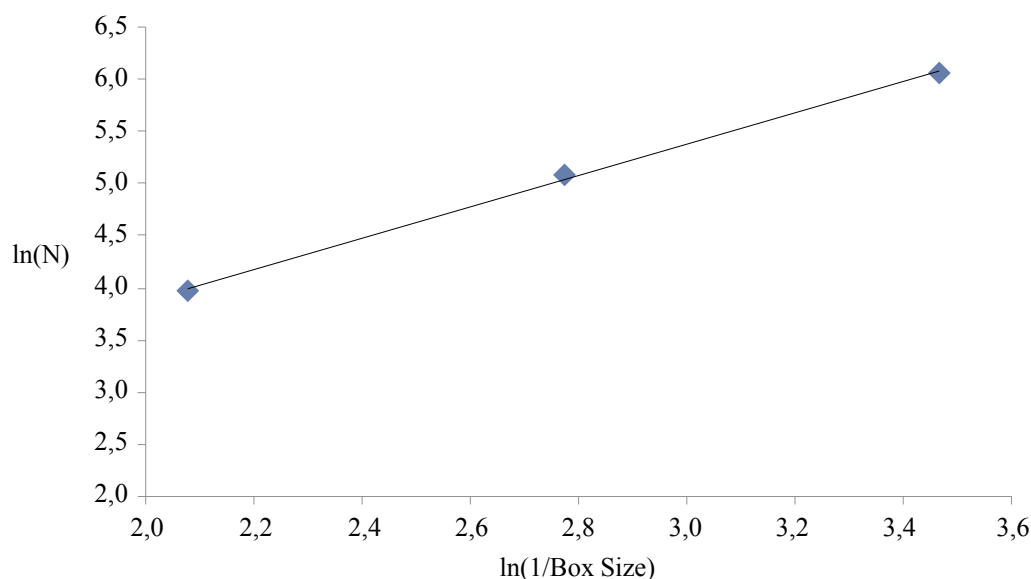


Рис. 2. График линейной зависимости  $\ln(N)$  от  $\ln(1/\text{Box Size})$

При стереометрическом анализе подсчитывается количество узловых точек (вершин квадратов), попадающих на интересующий объект, или линий, пересекающих его. При методе определения фрактального индекса учитывают количество квадратов, содержащих элементы структуры интересующего объекта.

При стереометрическом анализе увеличение количества узловых точек повышает точность результата, не меняя его сути. При подсчете фрактального индекса дробление сетки является частью методики и значения, полученные на каждом этапе исследования, важны для получения конечного результата.

При этом существуют два ограничения. Во-первых, на первых этапах при больших размерах ячеек сетки, как было показано выше, все ячейки содержат элементы структуры исследуемого объекта. Использование данных, полученных на этих этапах исследования, приводит к завышению фактического значения фрактального индекса.

Во-вторых, для определения фрактального индекса достаточно три эффективных этапа. С увеличением количества этапов подсчета точность результата немного повышается. Но появляется другое ограничение. На одном из этапов исследования (в данном исследовании – на пятом, когда сторона квадрата сетки соответствует 0,125 см на поверхности мозжечка) размер ячейки

становится меньше ширины поперечного сечения наименьших элементов исследуемой фрактальной структуры (в данном случае – сосудов). На последующих этапах подсчета количество заполненных ячеек будет увеличиваться, но их удельный вес (или относительное количество) перестанет изменяться, так как достигнет насыщения. Следовательно, дальнейшее увеличение этапов подсчета нецелесообразно, так как оно не приводит к повышению точности полученных данных.

Фрактальный индекс колеблется от 1,0 до 2,0. Объект с фрактальным индексом, равным 1,0, является простой прямой или кривой линией, практически не заполняющей пространство. Объект с фрактальным индексом, равным 2,0, заполняет все доступное пространство (рис. 3). Для сравнения на рис. 3 показаны объекты с крайними значениями фрактального индекса. Большинство квазифрактальных биологических структур имеют разветвленную, в частности, древовидную форму. Чем больше разветвляются эти структуры, тем больше пространства они занимают, тем выше их фрактальный индекс.

Рассыпной тип строения сосудистого русла характеризуется множественными ветвлениями основных сосудов и наличием анастомозов между ними. Противоположный ему магистральный тип строения, наоборот, характеризуется небольшим ветвлением сосу-

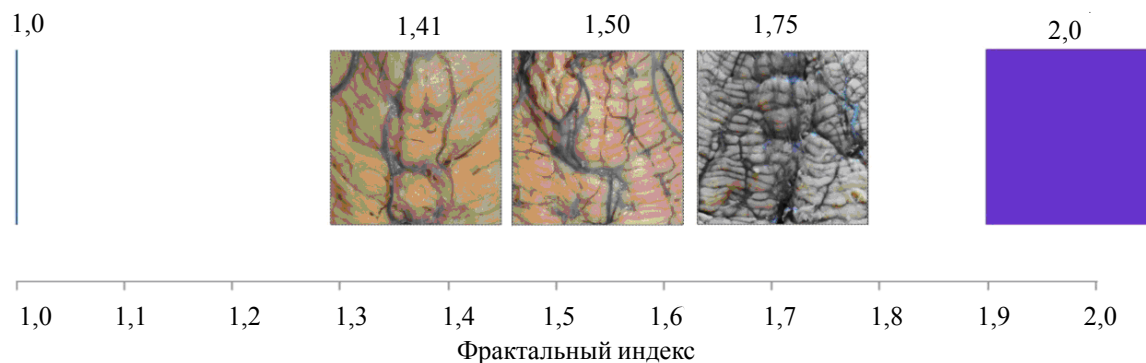


Рис. 3. Вариабельность фрактального индекса сосудистого русла мозжечка при магистральном, смешанном и рассыпном типах строения

дов и малым количеством анастомозов. Между крайними формами имеется множество промежуточных вариантов, попадающих под определение «смешанный тип строения». Определение типа строения на глаз достаточно субъективно. Фрактальный индекс позволяет количественно охарактеризовать структуру (рис. 3), получить математически точное и объективное описание ее свойств.

Таким образом, определенный в процессе подсчета фрактальный индекс является ко-

личественным показателем степени разветвленности и плотности сосудистой сети на поверхности мозжечка. Исследование сосудистого русла с помощью фрактального индекса может стать основой для разработки объективных критериев диагностики сосудистых заболеваний центральной нервной системы. Данный алгоритм может быть применен для исследования фрактальных свойств других биологических объектов, обладающих фрактальными свойствами.

### Список литературы

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия : руководство / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 1990. – 384 с.
2. Гуцол А. А. Практическая морфометрия органов и тканей / А. А. Гуцол, Б. Ю. Кондратьев. – Томск : Изд-во ТГУ, 1988. – 136 с.
3. Фракталы и хаос в биологическом морфогенезе / В. В. Исаева, Ю. А. Каретин, А. В. Чернышев, Д. Ю. Шкурагов. – Владивосток : Институт биологии моря ДВО РАН, 2004. – 128 с.
4. Mandelbrot B. B. The fractal geometry of nature / B. B. Mandelbrot. – N.Y. : W. H. Freeman & Co, 1983. – 468 с.
5. Mandelbrot B. B. Fractals: form, chance and dimension / B. B. Mandelbrot. – San Francisco : W. H. Freeman, 1977. – 365 p.
6. Молчатский С. Л. Фрактальный анализ структуры вентромедиального ядра гипоталамуса мозга человека в пре- и постнатальном онтогенезе / С. Л. Молчатский, В. Ф. Молчатская // Новые исследования. – 2010. – № 24. – С. 60–67.
7. Talu S. Fractal analysis of normal retinal vascular network / S. Talu // Ophthalmologia. – 2011. – V. 55 (4). – P. 11–16.
8. Fractal dimension of apical dendritic arborization differs in the superficial and the deep pyramidal neurons of the rat cerebral neocortex / N. Puskas, I. Zaletel, B. D. Stefanovic, D. Ristanovic // Neurosci. Lett. – 2015. – Mar. 4, v. 589. – P. 88–91.
9. Fractal-based image texture analysis of trabecular bone architecture / C. Jiang, R. E. Pitt, J. E. Bertram, D. J. Aneshansley // Med. Biol. Eng. Comput. – 1999. – Jul., v. 37 (4). – P. 413–418.
10. Ristanovic D. Fractal analysis of dendrite morphology using modified box-counting method / D. Ristanovic, B. D. Stefanovic, N. Puskas // Neurosci. Res. – 2014. – Jul., v. 84. – P. 64–67.
11. Modified Richardson's method versus the box-counting method in neuroscience / I. Zaletel, D. Ristanovic, B. D. Stefanovic, N. Puskas // J. Neurosci. Methods. – 2015. – Mar. 15, v. 242. – P. 93–96.

*А.Ю. Степаненко, Н.І. Мар'єнко*

**ФРАКТАЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЯК МЕТОД МОРФОМЕТРИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПОВЕРХНЕВОЇ СУДИННОЇ МЕРЕЖІ МОЗОЧКА ЛЮДИНИ**

Фрактальний аналіз використовується для опису структур, що мають властивості фрактала – самоподібність і масштабну інваріантність. Запропоновано алгоритм застосування фрактального аналізу для дослідження поверхневої судинної мережі мозочка людини. Наведено методику визначення фрактального індексу способом розбиття на квадрати. Показано, що відмінності структури судинного русла при магістральному, розсипному та змішаному типах його будови відображаються на величині їх фрактального індексу: при розсипному типі розгалуження більш високий фрактальний індекс судинної мережі мозочка ( $1,75 \pm 0,01$ ), ніж при змішаному ( $1,50 \pm 0,01$ ) і магістральному ( $1,40 \pm 0,01$ ) ( $p < 0,05$ ). Дослідження судинного русла за допомогою фрактального індексу може бути основою для розробки об'єктивних критеріїв діагностики судинних захворювань центральної нервової системи.

**Ключові слова:** мозочок, судини, фрактал, фрактальний індекс.

*А.Ю. Stepanenko, N.I. Maryenko*

**FRactal ANALYSIS AS A METHOD OF MORPHOMETRIC STUDY OF THE SUPERFICIAL VASCULAR NETWORK OF HUMAN CEREBELLUM**

Fractal analysis is used to describe the structures with fractal properties – self-similarity and scale invariance. An algorithm for the use of fractal analysis for the study of the vascular network on the human cerebellum surface is described. The box-counting method for the fractal dimension is used. It is shown, that differences structure of vascular network in the trunk, loose branching and mixed types of its structure affect the value of the fractal index: at the loose branching type there is higher fractal index ( $1,75 \pm 0,01$ ), than at the mixed type ( $1,50 \pm 0,01$ ) and at the trunk type ( $1,40 \pm 0,01$ ) ( $p < 0,05$ ). A study of the vascular network using fractal index can serve as a basis for the development of objective criteria for the diagnosis of vascular diseases of the central nervous system.

**Keywords:** cerebellum, vessels, fractal, fractal index.

*Поступила 03.11.15*

УДК 616.523:612.017.1:612.649.011.87:615.014.41

*В.Г. Стецишин, Л.В. Останкова, Ю.А. Гаевская, Н.А. Бондарович,  
М.В. Останков, А.Н. Гольцев*

*Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков*

### **ИММУНОКОРРЕКЦИЯ ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ КОРДОВОЙ КРОВЬЮ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Приводятся результаты оценки клеточного и гуморального звеньев иммунитета у крыс-самок с генитальной герпес-вирусной инфекцией (ГГВИ) до и после лечения. Моделировали ГГВИ однократным внутрибрюшинным введением 1 мл вируса простого герпеса, титр 1/20 000. Лечение ГГВИ проводили однократным внутривенным введением 0,5 мл криоконсервированного лейкоконцентрата кордовой крови человека (кЛККЧ) с концентрацией  $5 \cdot 10^6$  сразу после индукции патологии. В качестве препарата был выбран «Ацикловир», который вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг массы животного ежедневно однократно в течение 5 суток. Тестируемые показатели анализировали на 3-и, 7-е и 14-е сутки после индукции ГГВИ. В клеточном звене иммунитета методом прямой иммунофлуоресценции с использованием антикрысиных ФИТЦ-меченных моноклональных антител оценивали количество клеток селезенки с маркерами CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> и иммунорегуляторный индекс (ИРИ) как CD<sup>+</sup>/CDS<sup>+</sup>. В гуморальном звене иммунитета определяли концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови спектрометрическим методом. Показано, что течение ГГВИ сопровождалось уменьшением общего количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8<sup>+</sup>), высокими показателями ИРИ и увеличением концентрации ЦИК. Лечение кЛККЧ с ацикловиром в большей степени, чем только кЛККЧ или ацикловиром, способствовало повышению абсолютного и относительного содержания Т-лимфоцитов, восстановлению показателей ИРИ и концентрации ЦИК на 14-е сутки. Обоснованы возможность и необходимость иммуноотропной терапии ГГВИ сочетанным введением кЛККЧ и ацикловира.

**Ключевые слова:** *генитальная герпес-вирусная инфекция, клеточное и гуморальное звенья иммунитета, криоконсервированный лейкоконцентрат кордовой крови человека, препарат «Ацикловир».*

Среди вирусных заболеваний инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса (ВПГ), занимает одно из ведущих мест [1–4]. Генитальная герпес-вирусная инфекция (ГГВИ), являясь частным случаем вирусных заболеваний [1, 5, 6], относится к наиболее распространенным заболеваниям и отличается от других болезней этой группы пожизненным носительством возбудителя в организме человека, что и определяет высокий процент формирования ее рецидивирующих форм [3, 5–8]. Развитие данной группы за-

болеваний происходит на фоне нарушений иммунной системы, что и обуславливает хроническое рецидивирующее течение патологического процесса [8–11].

До настоящего времени продолжается поиск методологических подходов и методических решений в лечении ГГВИ [4, 10–14]. Исходя из патогенетически значимых этапов экспансии ГГВИ в организме, основной задачей оптимизированных подходов к лечению является подавление репродукции ВПГ-1 в период обострения, формирование

© В.Г. Стецишин, Л.В. Останкова, Ю.А. Гаевская и др., 2015

адекватного иммунного ответа и его длительное сохранение в целях блокирования реактивации ВПГ-1 в очагах персистенции [8, 10].

В настоящее время лечение ГГВИ, индуцированной ВПГ-1, проводят с применением препарата «Ацикловир» [15]. Однако не всегда обеспечивается эффективное влияние его на воспалительный процесс эндометрия. Показано, что ацикловир обладает низкой биодоступностью, формированием резистентности к нему и развитием осложнений в виде нефропатий [15]. Кроме того, очевидным в лечении ГГВИ является применение таких препаратов, которые оказывают влияние не только на ингибицию репаративного и трансляционного вектора экспансии ВПГ-1 [8, 14, 16], но и на активацию звеньев иммунной системы и инактивируют его на этапах вне- и внутриклеточного цикла [9, 13, 14, 17]. Речь идет прежде всего об активации клеточного и гуморального звеньев [8, 10]. Другими словами, для лечения ГГВИ необходимо применять препараты с системной иммуномодулирующей активностью.

В данном исследовании для лечения ГГВИ, индуцированной ВПГ-1, применяли криоконсервированный лейкоконцентрат кордовой крови человека (кЛККЧ). Доказано, что препараты кордовой крови зарекомендовали себя как функциональные иммуномодуляторы широкого спектра действия [18–24]. Влияя на иммунную систему реципиента, кЛККЧ при совместном применении с ацикловиром, действие которого направлено на ингибицию вирусной ДНК-полимеразы, может обеспечить эффективное лечение эндометрита, индуцированного ВПГ-1.

Цель исследования – экспериментально обосновать возможность применения криоконсервированного лейкоконцентрата кордовой крови в комплексном лечении генитальной герпес-вирусной инфекции.

**Материал и методы.** Экспериментальная работа проведена на шестимесячных крысах-самках линии Вистар массой 180–200 г (n=130) в соответствии с правилами «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в научных целях» (Страсбург, 1985), одобренных на Национальном конгрессе Украины (Киев, 2003). Животных содержали в условиях вивария ИПКиК НАН Украины и использовали в

экспериментальной работе согласно рекомендациям по биоэтике. Эндометрит моделировали внутрибрюшинным введением 1 мл ВПГ-1 (титр 1/20 000). Криоконсервировали кЛККЧ на программном замораживателе УОП-1 (СКТБ с ОП ИПКиК НАНУ) по методу [25]. Суспензию кЛККЧ вводили внутривенно по 0,5 мл с концентрацией  $5 \cdot 10^6$  клеток сразу после индукции ГГВИ. Ацикловир вводили внутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг массы животного ежедневно в течение 5 суток после развития эндометрита.

Крысы были разделены на группы: 1-я – интактные (контроль, n=10); 2-я – с индукцией ГГВИ, без лечения (n=30); 3-я – с ГГВИ, лечение внутрибрюшинной инъекцией ацикловиром (n=30); 4-я – с ГГВИ, лечение внутривенным введением кЛККЧ (n=30); 5-я – с ГГВИ, лечение кЛККЧ и ацикловиром (n=30).

Показатели у крыс с индукцией ГГВИ оценивали на 3-и, 7-е и 14-е сутки без лечения и после него.

Изучали клеточное звено иммунитета: определяли количество клеток селезенки методом прямой мембранной иммуофлюоресценции [26] на проточном цитофлуориметре (FACS Calibur, США), используя соответствующие антикрысиные ФИТЦ-меченные моноклональные антитела к CD3-, CD4-, CD8-, CD25-молекулам (BD, США). Клетки селезенки получали после щадящей гомогенизации в градиенте плотности фиколл-верографина (d=1.077). После центрифугирования клетки отмывали и ресуспендировали в растворе Хэнкса без фенолового красного. Выделенные клетки вносили в центрифужные пробирки в объеме 50 мкл с концентрацией  $(1-2) \cdot 10^7$  клеток/мл. Добавляли 5 мкл соответствующих моноклональных антител и инкубировали 30–45 мин при 4 °С. Затем клетки отмывали раствором Хэнкса и исследовали. Полученные данные статистически обрабатывали с помощью программы WinMDi 2.8.

В сыворотке крови исследовали гуморальное звено иммунитета: устанавливали концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) спектрометрическим методом, который базируется на разной растворимости мономеров иммуноглобулинов в составе иммунных комплексов при наличии полиэтиленгликоля 6000 (ПЭО-6000).

Статистическую обработку полученных результатов экспериментального исследования проводили методом Стьюдента–Фишера [27] с помощью программы Statistica 7.0 (Stat. Soft. Inc.), адаптированной к поставленным задачам.

**Результаты и их обсуждение.** Диагностика иммунных нарушений имеет большое значение при лечении воспаления эндометрия, поскольку отображает степень иммунодефицита в начале заболевания, а также динамику, которая наблюдается во время лечения.

Как видно из данных табл. 1, после индукции патологии наблюдались выраженные

держание Т-регуляторов свидетельствует о неспособности организма противостоять развитию иммуновоспалительной реакции. Не наблюдали восстановления показателей в Т-клеточном звене и на 14-е сутки исследования (табл. 1).

При применении ацикловира в лечении животных (группа 3) на 7-е сутки незначительно улучшились показатели общих Т-лимфоцитов, хотя их количество и оставалось на стабильно более низком уровне, чем у интактных животных. Содержание Т-хелперов было выше, чем у животных без лечения, о чем свидетельствует приближение этого показателя к значениям контроля ( $p < 0,5$ ). Такими

Таблица 1. Показатели Т-клеточного звена

Группа животных	Срок исследования, сутки	Т-лим	
		CD3 <sup>+</sup> -общие	CD4 <sup>+</sup> -хелперы
<b>Интактные (контроль)</b>			
ГТВИ, без лечения	3-и	20,4±2,2	16,7±0,9
	7-е	9,99±1,40*	6,83±0,48*
	14-е	9,98±0,57*	5,34±0,37*
ГТВИ, лечение ацикло- виром	3-и	10,14±0,29*	5,85±0,41*
	7-е	11,83±0,83**	10,35±0,72**
	14-е	14,28±0,89**	12,69±0,89**
ГТВИ, лечение кЛККЧ	3-и	16,32±0,82**	10,35±0,72**
	7-е	16,73±1,17**@	13,36±0,94**@
	14-е	17,54±1,13#@	14,20±0,99**@
ГТВИ, лечение кЛККЧ + ацикловир	3-и	17,54±0,93#	15,03±1,05#@
	7-е	17,75±1,24#@	14,86±1,04#@
	14-е	19,99±0,89#@	16,37±1,17#@
		20,81±0,82#@	16,53±1,16#@

*Примечание.* Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателем: \* контроля; # группы 2; Здесь и в табл. 2.

нарушения состояния Т-клеточного звена иммунной системы. Так, концентрация общих Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>) на 7-е сутки после развития ГВИ эндометрия у крыс (группа 2) была в 2 раза меньше контрольных значений. Концентрация CD4<sup>+</sup>-клеток в этот период уменьшилась приблизительно в 3 раза, а CD8<sup>+</sup> – в 2 раза. Это нашло свое отражение в показателях иммунорегуляторного индекса (ИРИ – CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>), который был в 1,6 раза ниже контроля. Содержание Т-регуляторов (CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup>), ответственных за угнетение иммуновоспалительных реакций, было в 1,4 раза ниже контроля ( $p < 0,05$ ). Выявленные изменения в клеточном звене иммунитета указывают на состояние иммунодефицита, вызванного развитием патологии. А сниженное со-

же изменениями характеризовались и показатели содержания Т-регуляторов. Количество Т-супрессорных/цитотоксических клеток, а также ИРИ и на 14-е сутки оставались высокими (табл. 1).

При применении ацикловира совместно с кЛККЧ (группа 5) у животных улучшались показатели общих Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), в субпопуляции Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) и Т-супрессоров/цитотоксических клеток (CD8<sup>+</sup>) на 7-е сутки. Важно, что в наибольшей степени приближался к контролю ИРИ. Подобным образом после такой терапии изменялись показатели содержания Т-регуляторов на 7-е сутки и в большей степени – на 14-е. У животных, которых лечили только кЛККЧ (группа 4), такого эффекта не наблюдали.

Полученные данные указывают на то, что совместное применение кЛККЧ с ацикловиром препятствует возникновению иммунодефицита, повышая противовоспалительный потенциал организма животных.

Степень выраженности содержания в сыворотке крови ЦИК, которая является следствием проявления воспалительной реакции, у крыс при развитии эндометрита и после лечения была различной. Так, у животных без лечения (группа 2) на 7-е сутки после индукции патологии концентрация ЦИК в крови превышала контрольные показатели, оставаясь и на 14-е сутки увеличенной (табл. 2).

было ниже, чем в других группах, как на 7-е, так и на 14-е сутки, и практически соответствовало контролю. У крыс группы 4 содержание ЦИК во все сроки наблюдения было ниже, чем в группах 2 и 3, но выше, чем в группе 5.

Результаты иммунологического и морфологического исследований у животных с индукцией эндометрита и после лечения свидетельствуют о четкой корреляции между изменением количества иммунокомпетентных клеток селезенки, которые определяют профиль воспалительных и противовоспалительных цитокинов организма, и структурой эндометрия. Максимально выраженная

*иммунитета у крыс с ГГВИ до и после лечения, %*

фоциты		
CD8 <sup>+</sup> супрессоры/ цитотоксические клетки	ИРИ (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> )	CD4 <sup>+</sup> /CD25 <sup>+</sup> Т-регуляторы
8,8±0,6	1,9±0,3	5,3±0,5
2,76±0,19*	2,47±0,17*	1,59±0,11*
6,16±0,43*	0,87±0,26	3,71±0,26*
4,84±0,34*	1,21±0,18*	3,77±0,33*
3,56±0,25**	2,91±0,20**	3,45±0,24**
5,72±0,40*	2,22±0,16#	4,77±0,33**
5,10±0,36*	2,03±0,14#	5,04±0,35#
6,16±0,43**#@	2,17±0,15#@	4,24±0,30**#@
6,94±0,49#@	2,05±0,14#	5,83±0,41**#@
7,22±0,51#@	2,08±0,15#@	5,30±0,37#
7,04±0,49#@	2,11±0,15#@	4,77±0,33#@
8,54±0,60#@	1,92±0,13#@	5,30±0,37#
8,80±0,62#@	1,88±0,13@	5,41±0,38#

@ группы 3; ^ группы 4 в соответствующий срок.

*Таблица 2. Содержание мелкодисперсных ЦИК у крыс с ГГВИ до и после лечения, у. е.*

Группа животных	Сутки после индукции эндометрита		
	3-и	7-е	14-е
Интактные (контроль)	18,0±1,2	18,0±1,2	18,0±1,2
ГГВИ, без лечения	46,80±3,28*	36,00±2,52*	28,80±2,02*
ГГВИ, лечение ацикловиром	34,20±2,39**	33,48±2,34*	27,00±1,89*
ГГВИ, лечение кЛККЧ	21,60±1,51**#@	19,80±1,39#@	19,08±1,34#@
ГГВИ, лечение кЛККЧ + ацикловир	19,08±1,34#@	18,72±1,31#@	18,36±1,29#@

Применение ацикловира приводило к снижению концентрации ЦИК в сыворотке крови крыс (группа 3), однако данный показатель оставался выше контрольных значений во все сроки наблюдения. У животных, которых лечили ацикловиром совместно с кЛККЧ (группа 5), содержание ЦИК в крови

нормализация ЦИК при лечении животных кЛККЧ с ацикловиром указывала на снижение воспалительных реакций и большую приближенность структуры эндометрия матки у крыс к нормальному строению, чем у животных, которых лечили только одним ацикловиром.

**Список литературы**

1. Epidemiology, clinical presentation, and antibody response to primary infection with herpes simplex virus type 1 and type 2 in young women / D. I. Bernstein, A. R. Bellamy, E. W. Hook [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2013. – V. 56. – P. 344–351.
2. Haase A. T. Targeting early infection to prevent HIV-1 mucosal transmission / A. T. Haase // *Nature.* – 2010. – V. 464. – P. 217–223.
3. Herpes simplex virus type 1 is the main cause of genital herpes in women of Natal, Brazil / V. S. Pereira, R. N. Moizeis, T. A. Fernandes [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2012. – V. 161. – P. 190–193.
4. Whitley R. J. Herpes simplex virus infections / R. J. Whitley, B. Roizman // *Lancet.* – 2001. – V. 357. – P. 1513–1518.
5. Gupta R. Genital herpes / R. Gupta, T. Warren, A. Wald // *Lancet.* – 2007. – V. 370. – P. 2127–2137.
6. Hixson M. J. Postpartum herpes simplex endometritis. A case report / M. J. Hixson, J. H. Collins // *J. Reprod. Med.* – 2001. – № 9 (46). – P. 849–852.
7. Hofstetter A. M. Current thinking on genital herpes / A. M. Hofstetter, S. L. Rosenthal, L. R. Stanberry // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2014. – V. 27. – P. 75–83.
8. Long term persistence of herpes simplex virus-specific CD8<sup>+</sup> CTL in persons with frequently recurring genital herpes / C. M. Posavad, M. L. Huang, S. Barcy [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – V. 165 (2). – P. 1146–1152.
9. Innate and adaptive immunity against herpes simplex virus type 2 in the genital mucosa / T. Chan, N. G. Barra, A. J. Lee, A. A. Ashkar // *J. Reprod. Immunol.* – 2011. – V. 88. – P. 210–218.
10. Impact of asymptomatic herpes simplex virus-2 infection on T cell phenotype and function in the foreskin / J. L. Prodder, R. Gray, G. Kigozi [et al.] // *AIDS.* – 2012. – V. 26. – P. 1319–1322.
11. Simmons A. Clinical manifestations and treatment considerations of herpes simplex virus infection / A. Simmons // *J. Infect. Dis.* – 2002. – V. 186 (suppl. 1). – P. 71–77.
12. Абрамова Т. В. Новые возможности терапии генитального герпеса / Т. В. Абрамова, И. Б. Мерцалова // *Terra Medica.* – 2012. – № 1. – С. 26–33.
13. Piret J. Resistance of herpes simplex viruses to nucleoside analogues: mechanisms, prevalence, and management / J. Piret, G. Boivin // *Antimicrob. Agents Chemother.* – 2011. – V. 55. – P. 459–472.
14. Frequent reactivation of herpes simplex virus among HIV-1-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy / C. M. Posavad, A. Wald, S. Kuntz [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2004. – V. 190 (4). – P. 693–696.
15. Nephrotoxicity of acyclovir and ganciclovir in rats: evaluation of glomerular hemodynamics / M. de F. Dos Santos, O. F. Dos Santos, M. A. Boim [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1997. – № 3 (8). – P. 361–367.
16. Standard-dose and high-dose daily antiviral therapy for short episodes of genital HSV-2 reactivation: three randomised, open-label, cross-over trials / C. Johnston, M. Saracino, S. Kuntz [et al.] // *Lancet.* – 2012. – V. 379 (9816). – P. 641–647.
17. Дранник Г. М. Химиотерапия герпетических инфекций / Г. М. Дранник, Э. В. Свидро // *Therapia.* – 2008. – № 2. – С. 16–19.
18. Инфицирование животных вирусом гриппа после предварительного введения препарата «Криоцелл-гемокорд». Сообщение III. Изучение морфофункционального состояния легких мышей / А. Н. Гольцев, В. В. Волина, Е. С. Онасенко [и др.] // *Проблемы криобиологии.* – 2010. – Т. 20, № 3. – С. 319–326.
19. Применение криоконсервированной кордовой крови в комплексной терапии острого гнойного перитонита / К. А. Гольцев, И. А. Криворучко, К. А. Ачгибесов [и др.] // *Медицина сьогодні і завтра.* – 2011. – № 1–2 (50–51). – P. 24–30.
20. Эффективность применения криоконсервированной кордовой крови для коррекции иммунных нарушений при развитии острого гнойного перитонита / В. И. Грищенко, К. А. Гольцев, И. А. Криворучко [и др.] // *Медицина сьогодні і завтра.* – 2011. – № 3 (52). – С. 53–59.

21. Применение криоконсервированной кордовой крови в комплексной терапии острого гнойного перитонита у крыс / К. А. Гольцев, М. В. Останков, О. Ю. Кожина [и др.] // Научные ведомости БГУ. – 2013. – № 18 (23). – С. 1–8.

22. *Кожина О. Ю.* Роль криоконсервированного лейкоконцентрата кордовой крови в коррекции различных форм иммунодефицитных состояний / О. Ю. Кожина, К. А. Гольцев, Н. А. Бондарович // Укр. журн. гематології та трансфузіології. – 2012. – № 4 (15). – С. 194–196.

23. Experimental substantiation for cryopreserved cord blood application in combined therapy of acute purulent peritonitis / К. А. Goltsev, I. A. Krivoruchko, M. V. Ostankov [et al.] // Biological and clinical aspects of the use of somatic stem cells in regenerative medicine. – Wrocław, 2013. – P. 45.

24. *Watt S.* Stem cell medicine: umbilical cord blood and its stem cell potential / S. Watt, M. Contreras // Semin. Fetal. Neonat. Med. – 2005. – № 10 (209). – P. 201–207.

25. Патент 31847А Україна, МПК А01N1/02. Спосіб кріоконсервування кровотворних клітин кордової крові / Цуцаєва А. О., Грищенко В. І., Кудкоцева О. В., Щеглов А. В., Тупчиєнко Г. С., Прокопюк О. С. – Заявл. 05.11.98 ; опубл. 15.12.2000, Бюл. № 7. – С. 1–10.

26. *Шторх В.* Определение клеточных маркеров методом мембранной иммунофлюоресценции. Иммунологические методы / В. Шторх, И. Емрах ; под ред. Г. Фримеля. – М. : Медицина, 1987. – С. 254–268.

27. *Ашмарин И. П.* Статистические методы в микробиологических исследованиях / И. П. Ашмарин, А. А. Воробьев. – Л. : Медицина, 1962. – 180 с.

***В.Г. Стецишин, Л.В. Останкова, Ю.О. Гаєвська, М.О. Бондарович, М.В. Останков, А.М. Гольцев***

#### **ІМУНОКОРЕКЦІЯ ГЕНІТАЛЬНОГО ГЕРПЕСУ КРІОКОНСЕРВОВАНОЮ КОРДОВОЮ КРОВ'Ю (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Наводяться результати оцінювання клітинної і гуморальної (ГЗІ) ланок імунітету у щурів-самок з генітальною герпес-вірусною інфекцією (ГГВІ) до та після лікування. Моделювали ГГВІ одноразовим внутрішньоочеревинним уведенням 1 мл вірусу простого герпесу (ВПГ-1), титр 1/20 000. Лікування ГГВІ проводили одноразовим внутрішньовенним уведенням 0,5 мл кріоконсервованого лейкоконцентрату кордової крові людини (кЛККЛ) з концентрацією  $5 \cdot 10^6$  одразу після індукції патології. Як препарат було обрано «Ацикловір», який вводили внутрішньоочеревинно в дозі 50 мг/кг маси тварини щодня одноразово протягом 5 діб. Тестовані показники аналізували на 3-тю, 7-му, 14-ту доби після індукції ГГВІ. У клітинній ланці імунітету методом прямої імунофлюоресценції з використанням антищурячих ФІТЦ-мічених моноклональних антитіл оцінювали кількість клітин селезінки з маркерами CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> та імунорегуляторний індекс (ІРІ) як CD<sup>+</sup>/CDS<sup>+</sup>. У гуморальній ланці імунітету визначали концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові спектрометричним методом. Показано, що перебіг ГГВІ супроводжувався зменшенням загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперів (CD4<sup>+</sup>) та Т-супресорів/цитотоксичних клітин (CD8<sup>+</sup>), високими показниками ІРІ та збільшенням концентрації ЦІК. Лікування кЛККЛ з ацикловіром більшою мірою, ніж тільки кЛККЧ або ацикловіром, сприяло підвищенню абсолютного й відносного вмісту Т-лімфоцитів, відновленню показників ІРІ та концентрації ЦІК на 14-ту добу. Обґрунтовано можливість і необхідність імунотропної терапії ГГВІ поєднаним уведенням кЛККЛ і ацикловіра.

**Ключові слова:** генітальна герпес-вірусна інфекція, клітинна й гуморальна ланки імунітету, кріоконсервованій лейкоконцентрат кордової крові людини, препарат «Ацикловір».

***V.G. Stetsyshyn, L.V. Ostankova, Yu.A. Gaevskaya, N.A. Bondarovich, M.V. Ostankov, A.N. Goltsev***  
**IMMUNE CORRECTING OF GENITAL HERPES WITH CRYOPRESERVED CORD BLOOD (EXPERIMENTAL STUDY)**

The results of the evaluation cell and humoral immunity links in female rats with genital herpes viral infection (GHVI) before and after treatment have been presented. The GHVI was modeled with single intraperitoneal injection of 1 ml HSV-1, titer 1/20 000. GHVI was treated with single intravenous administration of 0,5 ml of cryopreserved human cord blood human leukoconsentrates (hCBLC) at a concentration of  $5 \cdot 10^6$  just after disease induction. The «Acyclovir» was chosen as the drug, which was intraperitoneally administered in a dose of 50 mg/kg of animal weight once daily during 5 days. The

parameters were tested to days 3, 7, 14 after the induction of GHVI. In cell immunity links by the method of direct immunofluorescence using the anti-rat FITC-labeled monoclonal antibodies there were evaluated the number of spleen cells with markers of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> and immune regulatory index (IRI) as CD<sup>+</sup>/CDS<sup>+</sup>. In humoral immunity link there was found the concentration of circulating immune complexes (CIC) in serum by means of spectrometry. It is shown, that the GHVI course was accompanied with a decrease in the total number of T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup>), T-helper cells (CD4<sup>+</sup>) and T-suppressor/cytotoxic cells (CD8<sup>+</sup>), high levels of IRI and increased concentration of CIC. Treatment with cHCBLC and Acyclovir contributed in a greater extent than just by only the cHCBLC or Acyclovir to a rise in the absolute and relative contents of T-lymphocytes, restoration of IRI indices and concentration of CIC at day 14. The possibility and necessity of immunotropic therapy of GHVI by means of the combined administration of cHCBLC and Acyclovir have been substantiated.

**Keywords:** *genital herpes viral infection, cell and humoral immunity, cryopreserved human cord blood leukoconcentrate, «Acyclovir» drug.*

*Поступила 26.10.15*

УДК 616.329-091.8%616.329-072.1

*К.В. Тарасенко, В.В. Гаргин\**

*ВГУЗУ «Українська медичинська стоматологічна академія», г. Полтава  
\* Харківський національний медичинський університет*

### **ВЛИЯНИЕ КОРРИГИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ НА ОБМЕН ОКСИДА АЗОТА В СОСУДИСТОМ РУСЛЕ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ МАТЕРИНСКОМ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**

Исследованы особенности обмена оксида азота в сосудистом русле плаценты при материнском метаболическом синдроме под воздействием корригирующей терапии, основанной на использовании донатора оксида азота. Материалом для исследования послужили 20 плацент, взятых после родов, при наличии у матери метаболического синдрома без проведения профилактических мероприятий и с коррекцией. Группой контроля послужили 10 последов женщин с физиологическим течением беременности без метаболического синдрома. Установлено, что нарушения обмена оксида азота, которые выявляются при метаболическом синдроме, приводят к развитию гипоксии, склеротических изменений в плаценте и фетоплацентарной недостаточности. Предложенные профилактические мероприятия, основанные на использовании донатора азота, ведут к более чем двукратному усилению активности эндотелиальной NO-синтазы в стенке сосуда, что соответствует физиологическому течению беременности.  
**Ключевые слова:** беременность, плацента, метаболический синдром, оксид азота.

Метаболический синдром встречается у 25–45 % населения индустриально развитых стран, имеет широкое распространение среди лиц молодого репродуктивного возраста и является достаточно частым состоянием, обуславливающим неблагоприятное течение беременности [1, 2]. Сегодня можно смело утверждать, что у беременных с метаболическим синдромом развиваются тяжелые гестационные осложнения, которые плохо поддаются лечению, неблагоприятно сказываются на развитии плода и новорожденного, повышают показатели перинатальной заболеваемости и смертности [2, 3]. Одним из последствий метаболического синдрома являются структурные изменения плаценты [4], выявленные при изучении состояния фетоплацентарной системы.

Учитывая единство функционирования элементов системы мать–плацента–плод [5], логично предположить, что адекватная коррекция течения беременности у женщин с метаболическим синдромом найдет свое ото-

бражение в структуре плаценты, что в отдаленном результате может быть предпосылкой снижения перинатальной заболеваемости. С нашей точки зрения, особенно перспективной такая терапия будет при устранении эндотелиальной дисфункции плацентарного сосудистого русла, в частности, коррекция нарушения обмена оксида азота [6–8].

Целью настоящего исследования явилось изучение обмена оксида азота в сосудистом русле плаценты при материнском метаболическом синдроме после проведения корригирующих мероприятий.

**Материал и методы.** Материалом для исследования послужили 30 последов (пуговина, оболочки и плацента), взятых после родов, при наличии у матери метаболического синдрома. Десять последов от беременных, которые стали на учет в женской консультации в поздние сроки и не получали каких-либо профилактических мероприятий, составили первую группу. Вторую (основную исследуемую) группу сформировали 10 по-

© К.В. Тарасенко, В.В. Гаргин, 2015

следов женщин, ставших на учет в женской консультации в ранние сроки и получавших комплексную метаболическую коррекцию путем модификации образа жизни: рационального питания, повышения физической активности в сочетании с применением длинноцепочечных омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в составе рыбьего жира и L-аргинина аспартата («Тивортин»):

- эссенциальные омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (1850 мг омега-3 ПНЖК: эйкозапентаеновая/докозагексаеновая кислоты в соотношении 1:5) в составе рыбьего жира по 5,0 мл перорально 1 раз в сутки;

- L-аргинина аспартат («Тивортин») по 1,0 г (5,0 мл) перорально 4 раза в сутки.

Указанную терапию проводили тремя курсами лечения по 14 дней в 20–22, 26–28 и 32–34 недели беременности.

Группой контроля послужили 10 последов женщин с физиологическим течением беременности без наличия метаболического синдрома.

После рутинной проводки фрагментов плаценты срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Маллори, пикрофуксином по ван Гизону. Ставили PAS-реакцию. Иммуногистохимическое исследование проводили постановкой непрямой иммунопероксидазной реакции с моноклональными антителами к эндотелиальной и индуцибельной фракциям NO-синтазы (eNOs и iNOs соответственно) фирмы Thermo scientific (РФ). Реакция визуализировалась с помощью набора UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific, РФ).

Микропрепараты изучали на микроскопе «Olympus BX-41» (Япония) с последующей обработкой программой «Olympus DP-soft version 3.2», с помощью которой определяли интенсивность иммуногистохимических реакций и проводили морфометрическое исследование.

**Результаты и их обсуждение.** При гистологическом исследовании плацент основной исследуемой группы в хориальной пластинке выявляются нежные пучки коллагеновых волокон, окрашенные по Маллори в слабый синеватый цвет. Ворсинчатое дерево, как и в двух других группах, представлено опорными ворсинами 1-, 2- и 3-го поряд-

ка; ветвистый хорион в виде крупных стволых ворсин с центрально расположенными сосудами и волокнистой соединительнотканной стромой из нежных волокон, окрашенных по ван Гизону в красноватый цвет. В некоторых ворсинах вокруг сосудов встречаются коллагеновые волокна, идентифицированные при окрашивании по Маллори в синий цвет. Нередко в ворсинах обнаруживались фиброциты и единичные фибробласты. В базальных мембранах хориального эпителия стволых ворсин и сосудов обнаружены PAS-позитивные вещества без ферментативного контроля. Эпителий крупных ворсин промежуточного или терминального типа чаще всего однослойный, в большей части закрыт фибриноидом, среди масс которого располагаются островки из крупных клеток.

При исследовании микроциркуляторного русла плацент женщин, получавших профилактическую терапию, выявлена достаточно схожая картина в строении по сравнению с таковой в контрольной группе. Капилляры и вены равномерного кровенаполнения, без формирования тромбов.

При изучении распределения eNOs в данной группе выявляются участки ткани с неравномерными результатами иммуногистохимической реакции, в то же время наблюдаются и зоны практически полного восстановления синтеза eNOs в стенках сосудов с наличием линейного окрашивания зоны активности данной фракции NO-синтазы. Имеют место участки и со слабоположительным окрашиванием, и интенсивно окрашенные eNOs. При этом даже в случае невыраженной иммуногистохимической реакции ее результаты явно более выражены в стенке сосуда или периваскулярном пространстве (рис. 1). При цитофотометрии установлены показатели накопления eNOs в стенке сосудов на уровне  $(0,73 \pm 0,12)$  у. е., в периваскулярном пространстве –  $(0,65 \pm 0,04)$  у. е. При сравнительном изучении интенсивности гистохимических реакций выявлено достоверное увеличение активности eNOs в стенках сосудов по сравнению с показателем плацент женщин с метаболическим синдромом, не получавших корректирующей терапии (таблица). Вне сосудистого русла активность eNOs снижается (разница недостоверна), что может быть расценено как меньшая компенсаторная потреб-

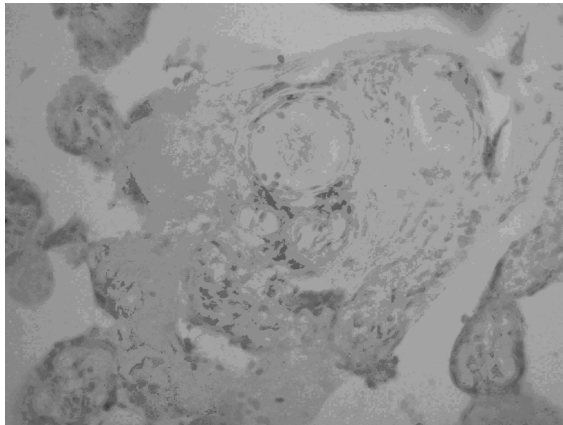


Рис. 1. Экспрессия эндотелиальной фракции оксида азота, преимущественно в стенке сосуда и периваскулярном пространстве. Иммуно-гистохимический метод с моноклональными антителами к eNOs. Объектив 40

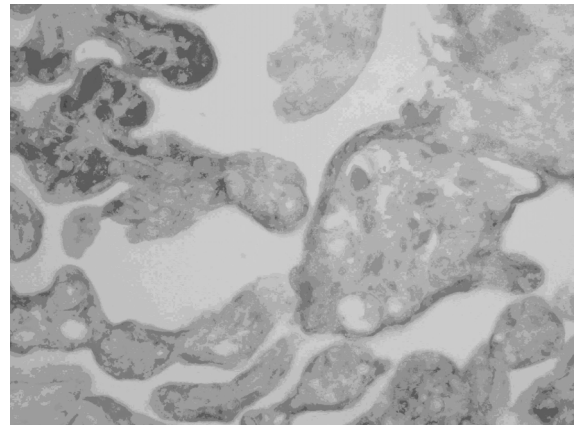


Рис. 2. Неравномерная экспрессия индуцибельной фракции оксида азота в ворсинах хориона. Наличие преимущественно участков с невыраженной активностью в плацентах женщин, получавших корригирующую терапию. Иммуногистохимический метод с моноклональными антителами к iNOs. Объектив 40

ность в активации eNOs вне сосудистой стенки (таблица).

В результате пероксидазной реакции с индуцибельной фракцией NO-синтазы в группе женщин, получавших корригирующую

всех триместрах беременности большое внимание уделяется обмену оксида азота, который является мощным эндогенным вазо-

*Активность синтазы оксида азота, у. е.*

Группа	Эндотелиальная NO-синтаза		Индукцибельная фракция NO-синтазы
	в стенке сосудов	в периваскулярном пространстве	
Контрольная	0,82±0,11	0,51±0,07	0,22±0,06
Первая	0,37±0,14	0,69±0,09	0,58±0,05
Вторая (основная)	0,73±0,12*	0,65±0,04	0,46±0,08*

\*  $p < 0,05$ ; разница достоверна в сравнении с показателем женщин, которые не получали корригирующей терапии.

терапию, выявляют невыраженное окрашивание структур плаценты с наличием зон большей и меньшей интенсивности без выраженной закономерности распределения (рис. 2). При этом зоны с интенсивным окрашиванием iNOs наблюдаются редко, в отличие от показателя плацент женщин, не получавших терапии. При цитофотометрическом исследовании установлена интенсивность реакции на iNOs, равная  $(0,46 \pm 0,11)$  у. е., что достоверно меньше, чем в группе нелеченных женщин.

Как известно, в системе мать–плацента–плод функциональные возможности плаценты определяются состоянием компенсаторных механизмов, которые направлены на сохранение и вынашивание плода [5]. В настоящее время в морфогенезе плаценты во

дилататором. Гипоксия, которая может развиваться при недостаточном кровообращении плаценты, принимает важное участие в активации клеток соединительной ткани, созревании и стабилизации коллагена. Для обеспечения функции плаценты, адекватной потребностям развивающегося плода, она должна пройти ряд анатомических и функциональных перестроек. Последние сводятся к сближению плодово-материнского кровотока и увеличению площади поверхности обмена, что реализуется путем истончения эпителиального покрова ворсин с перераспределением ядер синцития и увеличением количества и диаметра плодовых сосудов. На последнем этапе преобразований важным является наличие терминальных ворсин, которые имеют специализированные зоны

обмена – синцитиокапиллярные мембраны [9, 10]. При оценке состояния сосудистой системы у беременных, в том числе и с метаболическим синдромом, большое значение приобретает выявление дисфункции эндотелия как предиктора развития плацентарной недостаточности и преэклампсии. Одним из важнейших факторов перестройки плацентарного кровотока является характеристика эндотелиальной и индуцибельной фракций оксида азота.

В проведенном ранее исследовании [4] нами показаны неблагоприятные последствия влияния метаболического синдрома на морфофункциональное состояние плаценты, в частности на состояние ее сосудистого русла, что еще раз подтвердило необходимость поиска путей коррекции таких нарушений.

В ходе настоящего исследования выявлено статистически достоверное восстановление продукции eNOs в сосудистых структурах. При этом показатели активности эндотелиальной фракции синтазы оксида азота после профилактической терапии существенно улучшились и в сосудистой стенке, и в периваскулярном пространстве. Такая картина, учитывая вазодилатирующее воздействие оксида азота, может быть рассмотрена как чрезвычайно благоприятное последствие предложенного нами комплекса лечебных мероприятий, направленных на снижение

гипоксических проявлений и, как следствие, снижение проявлений фетоплацентарной недостаточности.

Интересно сопоставление результатов иммуногистохимического исследования с iNOs у беременных различных групп. Результаты цитофотометрического исследования свидетельствуют о достоверном более чем двукратном усилении реакции на iNOs в группе с метаболическим синдромом по сравнению с показателем группы контроля. Показатели активности iNOs после профилактической терапии существенно снизились. Поскольку данная фракция оксида азота оказывает прямое повреждающее действие на ткани [11, 12], это можно считать важным последствием проводимой терапии.

#### **Выводы**

Нарушения обмена оксида азота, которые выявляются при метаболическом синдроме, приводят к развитию гипоксии, склеротических изменений в плаценте и фетоплацентарной недостаточности. Предложенные профилактические мероприятия, основанные на использовании донатора азота, ведут к более чем двукратному усилению активности eNOs в стенке сосуда, что соответствует физиологическому течению беременности.

**Перспектива дальнейших исследований** состоит в изучении отдаленных результатов предложенного нами ведения беременных.

#### **Список литературы**

1. Демидова Т. Ю. Ожирение – основа метаболического синдрома / Т. Ю. Демидова // Лечащий врач. – 2002. – № 2. – С. 15–19.
2. Савельева И. В. Факторы роста плаценты в прогнозе развития тяжелых гестационных осложнений у беременных с метаболическим синдромом / И. В. Савельева, С. В. Баринов, Е. В. Рогова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 1. – С. 16–19.
3. Особенности течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периодов при метаболическом синдроме у женщин с ожирением / Н. В. Стрижова, И. К. Сиракян, А. В. Сарксова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 22–24.
4. Марковский В. Д. Влияние материнского метаболического синдрома на состояние плаценты / В. Д. Марковский, К. В. Тарасенко, В. В. Гаргин // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 3 (68). – С. 25–29.
5. Милованов А. П. Патология системы мать–плацента–плод : руководство для врачей / А. П. Милованов. – М. : Медицина, 1999. – 448 с.
6. Ли О. А. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации у беременных с метаболическим синдромом / О. А. Ли // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия «Медицина». – 2009. – Т. 11, № 2. – С. 183–192.
7. Медведев Б. И. Состояние системы кровообращения у женщин с нормальной и избыточной массой тела при неосложненной беременности / Б. И. Медведев, Т. В. Астахова, М. С. Кирсанов // Вопросы охраны материнства и детства. – 1991. – № 7. – С. 49–53.

8. *Стрижаков А. Н.* Системные нарушения гемодинамики при гестозах: патогенез, диагностика и акушерская практика / А. Н. Стрижаков, З. М. Мусаев // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 5. – С. 13–18.
9. Nitric oxid activity in the peripheral vasculature during normotensive and preeclamptic pregnancy / D. O. Anumba, S. C. Robson, R. G. Boys, G. A. Ford // Amer. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 1999. – V. 277, № 2. – P. 848–854.
10. *Павлов К. А.* Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов / К. А. Павлов, Е. А. Дубова, А. И. Щеголев // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 10–15.
11. *Lyall F.* Development of the utero-placental circulation: the role of carbon monoxide and nitric oxide in trophoblast invasion and spiral artery transformation / F. Lyall // Microsc. Res. Tech. – 2003. – V. 60. – P. 402–411.
12. Gene expression of nitric oxide synthase in cultured human term placental trophoblast during in vitro differentiation / F. Lyall, A. Jablonka-Shariff, R. D. Johnson [et al.] // Placenta. – 1998. – V. 19. – P. 253–260.

***К.В. Тарасенко, В.В. Гаргін***

**ВПЛИВ КОРИГУЮЧОЇ ТЕРАПІЇ НА ОБМІН ОКСИДУ АЗОТУ В СУДИННОМУ РУСЛІ ПЛАЦЕНТИ ПРИ МАТЕРИНСЬКОМУ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ**

Досліджено особливості обміну оксиду азоту в судинному руслі плаценти при материнському метаболічному синдромі під впливом коригуючої терапії, яка ґрунтується на використанні донатору оксиду азоту. Матеріалом для дослідження були 20 плацент, узятих після пологів, при наявності у матері метаболічного синдрому без проведення профілактичних заходів і з корекцією. Групою контролю були 10 плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності без метаболічного синдрому. Встановлено, що порушення обміну оксиду азоту, які виявляються при метаболічному синдромі, призводять до розвитку гіпоксії, склеротичних змін у плаценті та фетоплацентарної недостатності. Запропоновані профілактичні заходи, засновані на використанні донатору азоту, ведуть до більш ніж двократного посилення активності ендотеліальної NO-синтази у стінці судини, що відповідає фізіологічному перебігу вагітності.

***Ключові слова:*** вагітність, плацента, метаболічний синдром, оксид азоту.

***К. V. Tarasenko, V. V. Gargin***

**EFFECT OF CORRECTIVE THERAPY FOR THE EXCHANGE OF NITRIC OXIDE IN THE VASCULAR BED OF THE PLACENTA WITH MATERNAL METABOLIC SYNDROME**

The characteristics of the exchange of nitric oxide have been investigated in the vascular bed of the placenta with maternal metabolic syndrome under the influence of corrective therapy based on the use of nitric oxide donors. The material for the study was 20 placentas collected after delivery if the mother of the metabolic syndrome without taking preventive measures and correction. Control group were the 10 placentas of women with physiological pregnancy without the presence of the metabolic syndrome. It has been established, that the exchange disturbance of nitric oxide, which are identified in the metabolic syndrome lead to the development of hypoxia, sclerotic changes in the placenta and placental insufficiency. The proposed preventive measures based on the use of the donor nitrogen leading to more than twofold enhance endothelial NO-synthase activity in the vessel wall, which corresponds to the physiological course of pregnancy.

***Keywords:*** pregnancy, the placenta, the metabolic syndrome, nitric oxide.

*Поступила 05.11.15*

УДК 611.817.18:572.087

*Д.Н. Шиян*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ЯДЕР МОЗЖЕЧКА НА СКТ ПО ИХ СТЕРЕОТАКСИЧЕСКИМ КООРДИНАТАМ**

На языке программирования Borland Delphi v. 7.0 с использованием API OpenGL разработано программное обеспечение, позволяющее осуществлять визуализацию воксельной модели. Разработан алгоритм мультипланарной реконструкции ядер мозжечка по аксиальным томографическим срезам мозжечка, что позволяет выполнять общепринятые хирургические расчеты без использования традиционных методов контрастной рентгенографии.

**Ключевые слова:** *томограф, стереотаксис, мозжечок.*

Неврологическая клиника, а также стремительно развивающаяся нейрохирургия нуждаются в дальнейших исследованиях морфологических структур головного мозга [1–4].

Метод МРТ основан на исследовании распределения плотности ядер водорода (протонной плотности). С помощью данного метода возможно достаточно подробное изучение структуры мягких тканей, особенно при дифференциации опухолевых процессов от реактивного отека тканей и т. д. [5–9]. Костные структуры (из-за малого количества ядер водорода) визуализируются с меньшей точностью, например, чем при использовании рентгеновских методов интроскопии, таких как традиционная рентгенография, КТ и СКТ. Пространственное разрешение низкочастотных и среднечастотных методов МРТ составляет 1,5–3,0 мм, тогда как у стандартных СКТ в плоскости среза тот же показатель равен 0,4 мм. На основании сказанного можно утверждать, что на сегодняшний день пригодным для нейрохирургического планирования и задач нейронавигации принято считать метод СКТ [10–15].

Цель исследования – разработать метод визуализации ядер мозжечка на снимках, сделанных с помощью СКТ.

**Материал и методы.** Используются данные об индивидуальной анатомической

изменчивости стереотаксических координат ядер мозжечка, а также их топографо-анатомических особенностях строения, полученные и описанные в наших ранних работах, которые были проведены на 460 препаратах мозжечка людей, умерших в возрасте от 20 до 99 лет вследствие заболеваний, не связанных с поражением центральной нервной системы и сосудов головного мозга. В ходе работы использованы 10 снимков исследования головного мозга и мозжечка с помощью СКТ (из архивного материала КУОЗ «ОКБ – ЦЭМП и МК», г. Харьков), методы морфометрии и определения стереотаксических координат. Полученные результаты проанализированы статистически.

**Результаты и их обсуждение.** Рассмотрим подробно этапы стереотаксических расчетов координат ядер мозжечка. Исходными данными являются наборы томографических срезов, полученных методом СКТ. Томограммы представляют собой реконструированные изображения срезов головного мозга в аксиальной проекции и образуют структурированные массивы плотностей тканей, выраженных в единицах Хаунсфилда. Данный тип интроскопической визуализации выбран, исходя из критерия наиболее детализированного отображения костных структур для привязки координат к области хирургического вмешательства при наведении

© Д.Н. Шиян, 2015

стереотаксического инструмента. Томографическое исследование выполняют при стандартной томографической укладке в процессе изготовления срезов параллельно плоскости основания черепа – вдоль орбитомеатальной линии (o-m), соединяющей центры орбиты и наружного слухового прохода (рис. 1, а).

Область мозжечка, подлежащая хирургическому воздействию, характеризуется изоденсивными состояниями и контрастно (с высокой степенью детализации субструктур) не визуализируется на СКТ-изображениях. В этом случае применяется метод косвенной визуализации области оперативного вмешательства с помощью привязки к опорным точкам – ориентирам внутри мозга,

льным через область максимального удлинения IV желудочка.

Для нахождения соответствующих ориентиров необходимый шаг сканирования должен быть 1–2 мм, при пространственном разрешении срезов в аксиальной плоскости – не более 0,5 мм. Исходя из конфигурации IV желудочка и пространственной ориентации томографических срезов, целесообразно нахождение ориентиров проводить на томограммах сверху-вниз (рис. 1, а), для визуализации срезов аксиальной площади до тех пор, пока не будет достигнута максимальная длина IV желудочка (рис. 1, в) с обозначением точки  $p_1$  у переднего края IV желудочка. Далее на срезе 3 (рис. 1, з) на уровне значительного уменьшения длины IV желудочка у его пе-

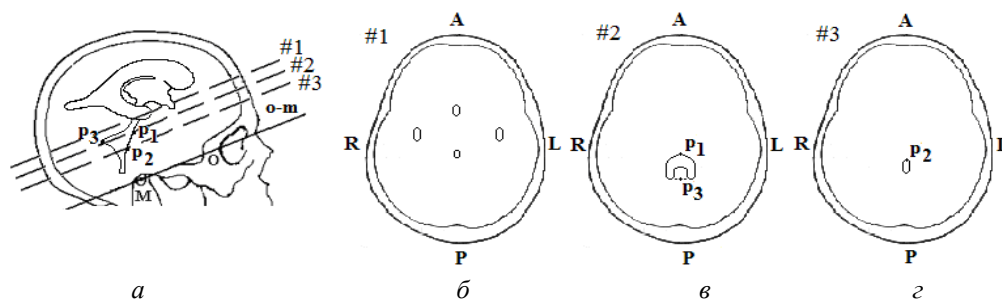


Рис. 1. Схема томографического исследования при выполнении срезов параллельно плоскости основания черепа – вдоль орбитомеатальной линии (o-m)

построения внутримозговой системы координат и определения локализации зоны воздействия по усредненным данным. В качестве таких ориентиров при воздействиях на структурах мозжечка применяют характерные точки IV желудочка головного мозга. При этом нулевая фронтальная плоскость (Ф) проходит через передний край (дно) IV желудочка, нулевая горизонтальная (Г) – перпендикулярно ей через область максимального удлинения IV желудочка, а срединная сагиттальная (Сг) – перпендикулярно оста-

реднего края обозначают точку  $p_2$ . Точку  $p_3$  на срезе 2 (рис. 1, в) обозначают как центр отрезка, соединяющего наиболее удаленные точки заднего края IV желудочка. Через эти точки ( $p_1$ ,  $p_2$ ,  $p_3$ ) проводят срединно-сагиттальную плоскость (Сг). Нулевую фронтальную плоскость (Ф) проводят через точки  $p_1$  и  $p_2$  с нормалью, расположенной в срединно-сагиттальной плоскости. Горизонтальная плоскость (Г) проходит перпендикулярно Ф и Сг, что в совокупности образует прямоугольную систему внутримозговых координат (рис. 2).

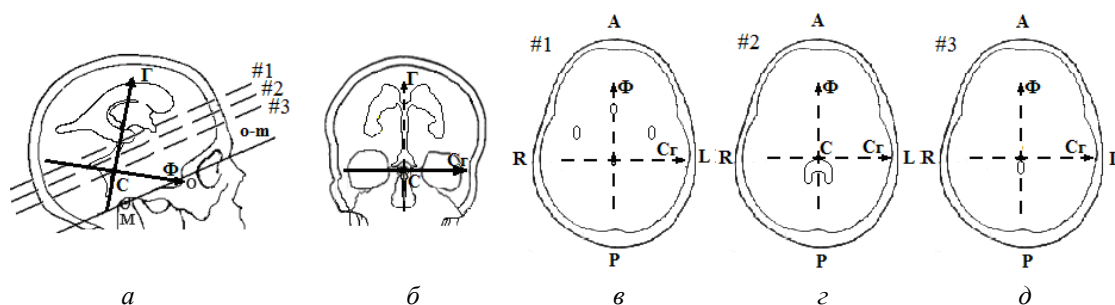


Рис. 2. Схема построения системы внутримозговых координат

За центр (С) этой системы координат принимают точку пересечения нулевых плоскостей ( $\Phi$ ,  $\Gamma$  и  $C\Gamma$ ), расположенную у переднего края IV желудочка (рис. 2 *а, б*), отображаемую в сагиттальной и фронтальной плоскостях, а также проекции этой точки на аксиальных томографических срезах (рис. 2, *в-д*). Следует учитывать, что система координат томографического сканирования и внутримозговая не совпадают, а повернуты во фронтальной плоскости относительно друг друга на угол, близкий к  $45^\circ$ . В связи с этим из-за сравнительно высокой дискретности шага томографического сканирования и уменьшения погрешностей реконструкции необходимо стремиться выполнять построение системы внутримозговых координат таким образом, чтобы центр системы координат точно визуализировался на одном из аксиальных срезов. В таком случае возможен наглядный визу-

альный контроль за процедурой построения системы внутримозговых координат.

Следующим этапом относительно построенной системы внутримозговых координат (рис. 3) по статистическим данным с учетом возрастной, гендерной и индивидуальной анатомической изменчивости определяют координаты локализации и размеров области оперативного вмешательства и их визуализацию (рис. 4).

Ввод данных, касающихся локализации ядра-мишени, осуществляется интерактивным указанием пространственных координат  $x, y, z$  (полученных по данным статистических исследований) относительно центра выбранной системы стереотаксических координат, что предусмотрено как стандартным программным обеспечением для просмотра томографических данных (CT-dataset), например: E-film, E-film-lite, Dicom-view, Easy

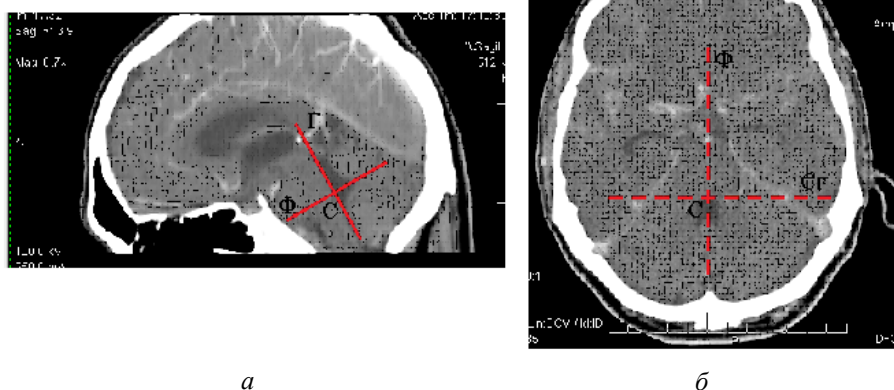


Рис. 3. Система внутримозговых координат: *а* – на мультипланарной реконструкции в сагиттальной плоскости обозначены основные плоскости; *б* – проекции осей координат на аксиальных срезах

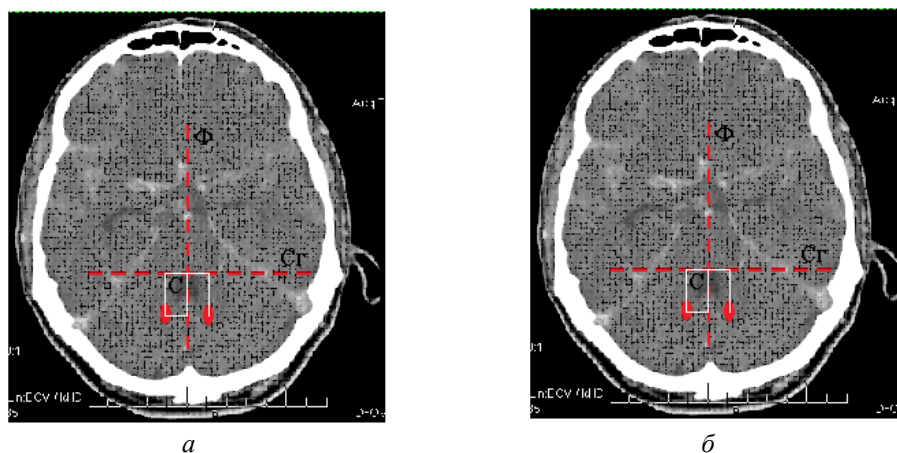


Рис. 4. Система внутримозговых координат на томографических срезах

Disom, так і програмним забезпеченням, входять в склад навігаційних систем Easy Guide, Stealth-Station і др.

При виконанні стереотаксического наведення з використанням сучасних нейронавігаційних систем отримані розрахунком координати області оперативного втручання відносно внутримозгової системи координат необхідно зв'язати з костними черепними орієнтирами, контрастно візуалізуємими з допомогою обзорних рентгенографічних знімків (рис. 5).

надлежности элементов объема конкретной структуре мозга. Визуализация воксельной модели осуществляется с помощью матричных преобразований в однородных координатах. Предварительным этапом визуализации воксельной модели являются преобразования систем координат, включающие представление модели в локальных внутримозговых координатах, отображение модели в системе координат операционного поля и проецирование в систему координат экрана (области вывода).

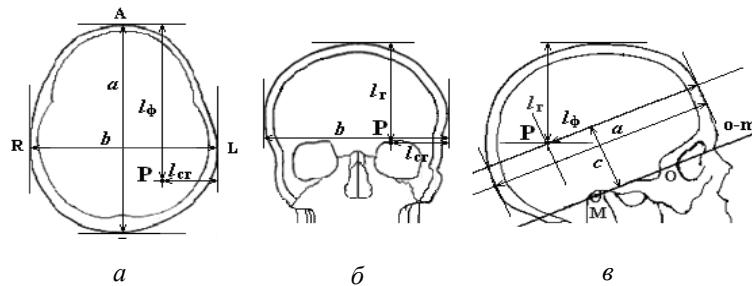


Рис. 5. Стереотаксическое наведение: *a* – расчеты фронтальной (Ф) и сагиттальной (Сг) стереотаксических координат; *б* – определение горизонтальной координаты (Г) по обзорному снимку в сагиттальной проекции; *в* – визуализация сагиттального (Сг) смещения точки Р на обзорном снимке во фронтальной проекции

Для задач, связанных с хирургическим планированием, необходимо непосредственное отображение объемных данных на основе воксельной модели, позволяющей с высокой точностью визуализировать внутренние структуры мозга. Кроме того, необходимо использование методов сегментации для преобразования простой полутоновой воксельной модели в обобщенную воксельную модель, содержащую информацию о при-

Далее проводят аффинные преобразования внутримозговых координат расположения точки-мишени в координаты томографических изображений с помощью параллельного переноса и поворота осей координат (рис. 6). Параметры  $l_\phi$ ,  $l_{cr}$ ,  $l_r$  – расстояния от точки Р до опорных костных ориентиров (внешних костных стенок, границы которых визуализируются с наибольшей резкостью), что облегчает привязку координат.

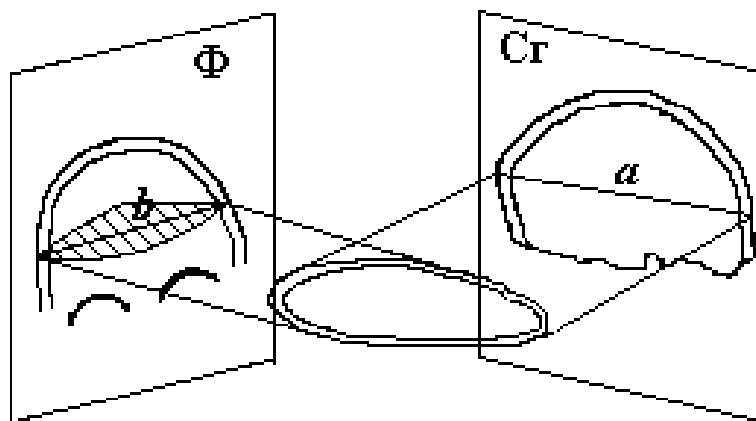


Рис. 6. Схема получения расчетного томографического среза

**Выводы**

1. По результатам работы на языке программирования Borland Delphi v. 7.0 с использованием API OpenGL разработано программное обеспечение, позволяющее осуществлять визуализацию воксельной модели.

2. Разработанный алгоритм мультипланарной реконструкции ядер мозжечка по аксиальным томографическим срезам моз-

жечка позволяет выполнять общепринятые хирургические расчеты без использования традиционных методов контрастной рентгенографии. Точность реконструкции при этом зависит от шага сканирования и составляет величину порядка 1 мм при значительно более высокой информативности, связанной с принципом получения томографических изображений.

**Список литературы**

1. Хейнс Д. Нейроанатомия: атлас структур, срезов и систем / Д. Хейнс. – М. : Логосфера, 2008. – 344 с.
2. The dentate nucleus and its projection system in the human cerebellum: the dentate nucleus microsurgical anatomical study / A. Akakin, M. Peris-Celda, T. Kilic [et al.] // Neurosurgery. – 2014. – V. 74, № 4. – P. 401–424.
3. Козлова Г. П. Нейрохирургические аспекты топографии ядер мозжечка : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.28 «Топографическая анатомия», 14.00.02 «Нормальная анатомия» / Г. П. Козлова. – Ленинград, 1981. – 16 с.
4. Stoodley C. J. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study / C. J. Stoodley, E. M. Valera, J. D. Schmahmann // Neuroimage. – 2012. – V. 59, № 2. – P. 1560–1570.
5. High resolution MRI anatomy of the cat brain at 3Tesla / H. L. Gray-Edwards, N. Salibi, E. M. Josephson [et al.] // J. Neurosci. Methods. – 2014. – V. 227. – P. 10–17.
6. Hamodeh S. Dendritic specialization within the mammalian cerebellar nuclei revealed by 3D-reconstruction and an unbiased population-based analysis / S. Hamodeh, I. Sugihara, F. R. Sultan // 42<sup>nd</sup> Annual Meeting of the Society-for-Neuroscience : Conference, New Orleans, LA, USA, October 13–17, 2012 // Society for Neuroscience. – New Orleans, 2012. – Poster N : 477.22/LL11.
7. Digit somatotopy in the human cerebellum: a 7 T fMRI study / W. van der Zwaag, R. Kusters, A. Magill [et al.] // Neuroimage. – 2013. – V. 67. – P. 354–362.
8. Activation of the cerebellar cortex and the dentate nucleus in a prism adaptation fMRI study / M. Küper, M. J. Wünnemann, M. Thürling [et al.] // Hum. Brain Mapp. – 2014. – V. 35, № 4. – P. 1574–1586.
9. A 7T fMRI study of cerebellar activation in sequential finger movement tasks / M. R. Stefanescu, M. Thürling, S. Maderwald [et al.] // Exp. Brain Res. – 2013. – V. 228, № 2. – P. 243–254.
10. Аврунин О. Г. Определение степени инвазивности хирургического доступа при компьютерном планировании оперативных вмешательств / О. Г. Аврунин, М. Ю. Тимкович, Х. И. Фарук // Бионика интеллекта. – 2013. – № 3 (81). – С. 101–104.
11. Тымкович М. Ю. Способ реконструкции интактной поверхности хирургических доступов / М. Ю. Тымкович, О. Г. Аврунин, Х. И. Фарук // Восточноевропейский журнал передовых технологий. – 2014. – № 4/9 (70). – С. 37–41.
12. The surgical navigation system with optical position determination technology and sources of errors USA / O. G. Avrunin, M. Alkhoraef, Hustam Farouk Ismail Saied, M. Y. Tymkovich // Journal of Medical Imaging and Health Informatics. – 2015. – V. 5. – P. 1–8.
13. Козаченко А. В. Метод определения стереотаксических координат мишеней головного мозга человека по данным рентгеновской компьютерной томографии : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. техн. наук : спец. 05.11.01 «Приборы и методы измерения (по видам измерений)» / А. В. Козаченко. – Санкт-Петербург, 2007. – 21 с.
14. Stereotaxic model of cerebellar nucle / C. Schindle, P. Nadvornik, S. Nemecek, E. Kubiasova // Cesk. Neurol. – 1964. – V. 27. – P. 370–371.
15. MRI atlas of the human cerebellar nuclei / A. Dimitrova, J. Weber, C. Redies [et al.] // Neuroimage. – 2002. – V. 17, № 1. – P. 240–255.

*Д.М. Шиян*

**ВІЗУАЛІЗАЦІЯ ЯДЕР МОЗОЧКА НА СКТ ПО ЇХ СТЕРЕОТАКСИЧНИХ КООРДИНАТАХ**

На мові програмування Borland Delphi v. 7.0 з використанням API OpenGL розроблено програмне забезпечення, що дозволяє здійснювати візуалізацію воксельної моделі. Розроблено алгоритм мультипланарної реконструкції ядер мозочка за аксіальними томографічними зрізами мозочка, що дозволяє виконувати загальноприйняті хірургічні розрахунки без використання традиційних методів контрастної рентгенографії.

**Ключові слова:** *томограф, стереотаксис, мозочок.*

*D.N. Shyian*

**VISUALIZATION OF CEREBELLAR NUCLEI ON THE SCT ACCORDING TO THEIR STEREOTACTIC COORDINATES**

In the programming language Borland Delphi v. 7.0 the software allowing visualizing the voxel model with the use of API OpenGL was developed. The algorithm of multilane reconstruction of the nuclei of the cerebellum on the axial topographic slices of the cerebellum that allows performing common surgical calculations without the use of traditional methods of contrast radiography.

**Keywords:** *tomograph, stereotaxis, cerebellum.*

*Поступила 26.10.15*

## ТЕРАПІЯ

УДК 612. 017.1:615.443

*І.В. Іоффе, О.П. Храброва, І.С. Гайдаш**ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, м. Рубіжне***СТАН АУТОІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА АУТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ ПОЛІБІОЛІНОМ**

Вивчали аутоіmunітет у хворих на хронічний аутоіmunний тиреоїдит і дифузний токсичний зоб та імунокоригуючу дію полібіоліну. Встановлено, що у хворих на хронічний аутоіmunний тиреоїдит і токсичний дифузний зоб має місце збільшення у крові кількості аутоантитіл до тиреоглобуліну, тиреоїдної пероксидази та рецепторів тиреотропного гормону. Використання полібіоліну в комплексній терапії хворих на аутоіmunні захворювання щитоподібної залози зменшує рівень аутоантитіл у крові хворих на хронічний аутоіmunний тиреоїдит і дифузний токсичний зоб.

**Ключові слова:** аутоіmunні захворювання щитоподібної залози, аутоіmunний тиреоїдит, дифузний токсичний зоб, аутоіmunітет.

До аутоіmunних захворювань щитоподібної залози (АЗЩЗ) відносять дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і хронічний аутоіmunний тиреоїдит (ХАІТ) на підставі виявлення в сироватці крові антитиреоїдних аутоантитіл (аАт) [1–4].

Імуномодуюча терапія є обов'язковою в комплексному лікуванні АЗЩЗ. Метою цієї терапії є нормалізація функцій іmunної системи. Наразі не існує методу лікування АЗЩЗ, який би забезпечував корекцію наявних аутоіmunних порушень. Враховуючи патогенетичні аспекти АЗЩЗ, робилися спроби їх лікування імуномодуляторами, були використані тималін, мієлопід, вобензим, вілон та поліоксидоній. Але ці препарати не отримали широкого застосування в клінічній практиці [5–7].

Нашу увагу привернув препарат «Полібіолін», який раніше в лікуванні АЗЩЗ не використовувався. Полібіолін – білкова фракція плазми крові людини. Вихідним матеріалом для виготовлення препарату є донорська, ретроплацентарна сироватка. Склад полібіоліну такий: альбумін – 10–24 %,  $\alpha$ -гло-

буліни – 55–68 %,  $\beta$ -глобуліни – 15–30 %. Сухий порошок містить 92 % білка зазначеного складу.

Мета дослідження – вивчити стан аутоіmunітету у хворих на АЗЩЗ і визначити імунокоригуючий потенціал полібіоліну.

**Матеріал і методи.** Обстежено 137 пацієнтів з АЗЩЗ: 71 хворий (7 чоловіків та 64 жінки) у віці від 29 до 77 років, середній вік – (55,3 $\pm$ 2,2) року, мали діагноз ХАІТ; 66 хворих (9 чоловіків та 57 жінок) у віці від 17 до 58 років, середній вік – (34,1 $\pm$ 2,6) року, мали діагноз ДТЗ.

Всі пацієнти з ХАІТ (n=71) були розподілені на дві групи: основна – 35 хворих, які приймали комплексне медикаментозне лікування з використанням препарату «Полібіолін»; група порівняння – 36 хворих, які отримували традиційне медикаментозне лікування. Лікування групи порівняння хворих з ХАІТ полягало в прийомі L-тироксину, який призначали вранці за 30 хв до їжі в дозі 50–150 мкг. В основній групі хворих з ХАІТ лікування L-тироксином було доповнено 10 внутрішньом'язовими ін'єкціями полібіоліну, виробле-

© І.В. Іоффе, О.П. Храброва, І.С. Гайдаш, 2015

ного Луганською обласною станцією переливання крові (Україна). Ін'єкції здійснювалися в сідничну ділянку по 0,5 г полібіоліну, розведеного на 5 мл 0,5 % розчину новокаїну, перші п'ять ін'єкцій через день, наступні п'ять ін'єкцій – 1 раз у 3 дні, тривалість курсу лікування – 25 днів.

Пацієнти з ДТЗ, маніфестним тиреотоксикозом (n=66) також були розподілені на дві групи. Групу порівняння хворих з ДТЗ становили 34 хворих (4 чоловіки та 30 жінок), які приймали традиційне медикаментозне лікування: тирозол – 30 мг/добу, анаприлін – 40 мг/добу. Основна група хворих на ДТЗ – 32 пацієнти (5 чоловіків та 27 жінок) – додатково до традиційної терапії отримувала полібіолін за аналогічною схемою.

З метою створення власних нормативних показників обстежено 49 практично здорових донорів (11 чоловіків, 38 жінок) у віці від 20 до 60 років, середній вік – (53,5±1,4) року, які становили контрольну групу (референтна норма).

Вміст аутоантитіл до тиреоглобуліну (аАт-ТГ) і тиреоїдної пероксидази (аАт-ТПО) визначали методом імуноферментного аналізу на спектрофотометрі «Multiscan Plus» фірми «Labsystems» (Фінляндія) з використанням діагностичних наборів фірми «Алкор-Біо» (Росія). Вміст антитіл до рецепторів тиреотропного гормону (аАт-рТТГ) визначали методом конкурентного твердофазного імуноферментного аналізу за допомогою реактивів фірми «Medipan Diagnostica» (Німеччина).

Для обробки отриманих цифрових даних застосовували інтерквартильний аналіз. Відмінності показників у порівнюваних незалежних групах визначали за непараметричним критерієм Краскела–Уолліса. Відмінності між групами вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що у хворих на АЗЩЗ мають місце досить виражені аутоімунні процеси, які мають прояв у накопиченні антитиреоїдних антитіл у сироватці крові. Результати дослідження антитиреоїдних антитіл у хворих на АЗЩЗ до лікування наведено в таблиці.

При дослідженні концентрації аАт-ТГ відмічено підвищення даного показника у хворих з ХАІТ у 62,53 разу, у хворих з ДТЗ –

у 8,91 разу порівняно з таким у контрольній групі ( $p < 0,001$ ), при цьому між хворими з ХАІТ і ДТЗ статистично достовірної відмінності рівня аАт-ТГ немає, тобто рівень аАт-ТГ підвищений при обох досліджуваних АЗЩЗ.

Аналогічна закономірність виявлена і при дослідженні аАт-ТПО, яка традиційно вважається маркером ХАІТ. При ХАІТ (n=71) рівень аАт-ТПО становив 14,73 (6,07–70,36) у. о., а у хворих з ДТЗ (n=66) – 10,27 (1,82–15,06) у. о., тобто всього на 43,43 % нижче (таблиця), тоді як у здорових донорів контрольної групи визначався дуже низький рівень аАт-ТПО – 0,07 (0,02–0,12) у. о., тобто вміст аАт-ТПО збільшений як при ХАІТ, так і при ДТЗ.

Аутоантитіла до рецепторів ТТГ не були виявлені нами у жодного з обстежених здорових донорів контрольної групи (n=49). Будучи ключовою ланкою в патогенезі ДТЗ, у хворих на ДТЗ аАт-рТТГ були різко збільшені, їх рівень у плазмі крові становив 18,25 (6,84–36,58) МО/л. Але і у хворих з ХАІТ (n=71) у плазмі крові мали місце аАт-рТТГ в концентрації 1,09 (1,07–1,16) МО/л, що в 16,74 разу менше, ніж у хворих на ДТЗ.

Отже, досліджувані антитиреоїдні антитіла (аАт-ТГ, аАт-ТПО і аАт-рТТГ) були значно підвищені як при ДТЗ, так і при ХАІТ відносно показників у здорових осіб. Різниця полягала в тому, що при ХАІТ відмічалася більш виражене підвищення рівня аАт-ТГ і аАт-ТПО, а при ДТЗ – більш виражене підвищення вмісту аАт-рТТГ.

Результати дослідження впливу полібіоліну на стан аутоімунітету у хворих на АЗЩЗ наведено в таблиці. До початку лікування у хворих на ХАІТ відмічався значно підвищений титр антитіл до ТПО і ТГ, визначалися антитіла до рТТГ, що відповідає загальноприйнятим поглядам на патогенез захворювання. Після стандартного медикаментозного лікування концентрація аАт до ТГ, ТПО і рТТГ зменшилася без статистичної достовірності.

Потрібно відмітити, що антитиреоїдні аАт все одно були і у хворих основної групи, але їхня концентрація була значно нижче, ніж у групі порівняння. Так, в основній групі пацієнтів концентрація аАт-ТГ з початку лікування зменшилася в 13,06 разу ( $p_1 < 0,001$ ) і

## Вплив полібіоліну на рівень антитиреоїдних

Показник	Контрольна група (n=49)	Хворі на	
		до лікування (n=71)	після основна група (n=35)
аАт-ТГ, мкг/л	0,47 (0,03–0,73)	29,39 (10,65–72,84) p<0,001	2,25 p, p <sub>2</sub> <0,05 (1,21–4,57) p, p <sub>1</sub> , p <sub>2</sub> <0,001
аАт-ТПО, у. о.	0,07 (0,02–0,12)	14,73 (6,07–70,36) p<0,001	4,12 p, p <sub>2</sub> <0,05 (3,22–5,87) p, p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> =0,013
аАт-рТТГ, МО/л	0,00 (0,00–0,00)	1,09 (1,07–1,16)	0,29 (0,06–0,62) p <sub>1</sub> <0,001

*Примітка.* Достовірність відмінності показників: p – з показниками контрольної групи;

була в 6,79 разу нижче, ніж у групі порівняння (p<0,001). Концентрація аАт-ТПО в основній групі через 25 днів лікування зменшилася в 3,58 разу (p<0,001) і була у 2,2 разу менше, ніж у групі порівняння (p=0,013). Після курсу терапії концентрація аАт-рТТГ у хворих з ХАІТ основної групи становила 26,6 % від її вихідного рівня (p<0,001), таблиця.

Таким чином, застосування полібіоліну сприяло зменшенню вироблення аАт у хворих на ХАІТ.

При дослідженні динаміки антитиреоїдних антитіл у хворих на ДТЗ під впливом лікування встановлено зменшення рівня аАт-ТГ у хворих основної групи до 0,15 (0,00–2,07) мкг/л, у групі порівняння до 0,21 (0,04–4,79) мкг/л, що відповідало нормальним значенням контрольної групи.

Аутоантитіла до тиреоїдної пероксидази, які були значно підвищені на початку дослідження, після лікування в групі порівняння зросли ще більшою мірою і на 25-й день дослідження становили 11,86 (3,85–15,71) у. о. В основній групі відмічалось зниження вмісту аАт-ТПО в 3,3 разу до 3,11 (2,04–5,36) у. о., що було достовірно нижче, ніж у групі порівняння (p=0,02), але і достовірно вище, ніж у здорових донорів контрольної групи (p<0,001).

У всіх здорових донорів контрольної групи аАт-рТТГ були відсутні. У хворих на ДТЗ до лікування аАт-рТТГ сироватки були на рівні 18,25 (6,84–36,58) МО/л. У результаті лікування хворих на ДТЗ концен-

трація аАт-рТТГ знижувалася. В основній групі рівень аАт-рТТГ у сироватці крові знизився в 4,3 разу (p<sub>1</sub>=0,022) і дорівнював 4,23 (1,95–18,77) МО/л. У групі порівняння у окремих пацієнтів після лікування відбувалось підвищення рівня аАт-рТТГ у сироватці крові. Медіана значень концентрації аАт-рТТГ у групі порівняння знизилася у 2,39 разу, і концентрація аАт-рТТГ у хворих на ДТЗ групи порівняння після лікування дорівнювала 7,64 (3,48–29,42) МО/л (таблиця).

**Обговорення результатів.** Позитивний вплив полібіоліну при лікуванні хворих на АЗЩЗ зумовлений інгібуванням антитілоутворення. Показано, що α-глобуліни містять компонент (імунорегуляторний α-глобулін, або нормальний імуноподавляючий білок), який гальмує як реакції клітинного імунітету, так і антитілоутворення. Так, уведення мишам 6–20 мг цієї речовини за 48 год до імунізації гальмує антитілоутворення на 85 %. Описуваний фактор впливає на кількість антитілоутворюючих клітин не прямо, а через Т-клітини [8, 9].

#### Висновки

1. У хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит і дифузний токсичний зоб мають місце виражені аутоімунні процеси, які супроводжуються накопиченням у крові хворих аутоантитіл до тиреоглобуліну, тиреоїдної пероксидази та рецепторів тиреотропного гормону.

2. Використання в комплексній терапії пацієнтів з аутоімунними захворюваннями

антитіл у хворих на ХАІТ і ДТЗ, Me (25%–75%)

ХАІТ лікування група порівняння (n=36)	Хворі на ДТЗ		
	до лікування (n=66)	після лікування	
		основна група (n=32)	група порівняння (n=34)
15,28 p<0,05 (5,76–64,27) p<0,001	4,19 (1,16–14,95) p<0,001	0,15 (0,00–2,07) p <sub>1</sub> =0,011	0,21 (0,04–4,79) p <sub>1</sub> =0,014
9,07 p<0,05 (4,28–58,76) p<0,001	10,27 (1,82–15,06) p<0,001	3,11 (2,04–5,36) p<0,001 p <sub>1</sub> =0,04 p <sub>2</sub> =0,02	11,86 (3,85–15,71) p<0,001
0,52 (0,29–1,18)	18,25 (6,84–36,58) p <sub>1</sub> <0,001	4,23 (1,95–18,77) p <sub>1</sub> =0,022	7,64 (3,48–29,42)

p<sub>1</sub> – до і після лікування; p<sub>2</sub> – основної групи і групи порівняння.

щитоподібної залози полібіоліну приводить до зниження концентрації аутоантитіл до тиреоїдної пероксидази та рецепторів тиреотропного гормону.

3. Концентрація аутоантитіл до тиреоглобуліну у хворих на дифузний токсичний зоб знижується під впливом тиреостатичної терапії незалежно від застосування полібіоліну.

Концентрація аутоантитіл до рецепторів тиреотропного гормону як маркера дифузного токсичного зобу залишається після завершення курсу лікування підвищеною.

**Перспективність дослідження.** Планується вивчення протягу позитивної дії полібіоліну у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози.

### Список літератури

1. Болотская Л. А. Клинико-иммунологическая характеристика больных аутоиммунным тиреоидитом / Л. А. Болотская, Т. П. Маркова // Иммунология. – 2002. – № 3 – С. 175–177.
2. Болотская Л. А. Применение иммуномодуляторов в комплексном лечении аутоиммунного тиреоидита : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.36 «Аллергология и иммунология» / Л. А. Болотская. – М., 2002. – 24 с.
3. Велданова М. В. Уроки тиреологии / М. В. Велданова. – Петрозаводск, 2005. – 397 с.
4. Виноградова Ю. Е. Аутоиммунный тиреоидит при заболеваниях системы крови / Ю. Е. Виноградова, А. П. Шинкарина, А. М. Поверенный // Терапевтический архив. – 2003. – Т. 75, № 12. – С. 83–92.
5. Клинико-патогенетические особенности применения антигомотоксических препаратов у пациенток с острым сальпингофоритом / О. В. Грищенко, И. В. Лахно, А. Э. Ткачѳв [и др.] // Вестник науки. – 2012. – № 4. – С. 21–25.
6. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г. Н. Дранник. – М. : ООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 604 с.
7. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease / R. A. Ajjan, E. H. Kemp, E. A. Waterman [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – V. 85 (5). – P. 2020–2027.
8. Bogner U. Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity against human thyroid cells in Hashimoto's thyroiditis but not in Graves' disease / U. Bogner // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1984. – V. 84. – P. 734–738.
9. Delineation of the discontinuous-conformational epitope of a monoclonal antibody displaying full in vitro and in vivo thyrotropin activity / S. Costagliola, M. Bonomi, N. G. Morqenthaler [et al.] // Mol. Endocrinol. – 2005. – V. 18. – P. 3020–3034.

*И.В. Иоффе, Е.П. Храброва, И.С. Гайдаш*

**СОСТОЯНИЕ АУТОИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ АУТОИММУННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ  
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ПОЛИБИОЛИНОМ**

Изучали аутоиммунитет у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом и диффузным токсическим зобом и иммунокорригирующее действие полибиолина. Установлено, что у больных с хроническим аутоиммунным тиреоидитом и токсическим диффузным зобом имеет место увеличение в крови количества аутоантител к тиреоглобулину, тиреоидной пероксидазе и рецептору тиреотропного гормона. Использование полибиолина в комплексной терапии больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы уменьшает уровень аутоантител в крови больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом и диффузным токсическим зобом.

**Ключевые слова:** аутоиммунные заболевания щитовидной железы, хронический аутоиммунный тиреоидит, диффузный токсический зоб, аутоиммунитет.

*I.V. Ioffe, E.P. Khrabrova, I.S. Gaidash*

**AUTOIMMUNITY IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE THYROID DISEASES AND ITS CORRECTION  
BY POLYBIOLINUM**

The autoimmunity in patients with chronic autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter, and immunocorrecting actions of Polybioline have been studied. It is determined, that in patients with chronic autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter is an increase in blood the amount of autoantibodies to thyroglobulin, thyroid peroxidase and thyroid-stimulating hormone receptor. The use of Polybioline in complex therapy of patients with autoimmune thyroid diseases decreases level of autoantibodies in blood of patients chronic autoimmune thyroiditis and diffuse toxic goiter.

**Keywords:** autoimmune thyroid disease, chronic autoimmune thyroiditis, diffuse toxic goiter, autoimmunity.

*Поступила 17.11.15*

## НЕВРОЛОГІЯ

УДК 616.85:616-009.17-08

*В.В. Криничко**Медичний центр «Інтермед», м. Харків***ДИНАМІКА СУБ'ЄКТИВНИХ І ОБ'ЄКТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ  
У ХВОРИХ З СІАЛОАДЕНІТОМ ДО ТА ПІСЛЯ  
ПРОГРАМОВАНОЇ СЕНСОРНОЇ ДЕПРИВАЦІЇ**

У статті наведено основні суб'єктивні й об'єктивні відхилення, що спостерігаються у хворих з сіалоаденітом. Показано позитивний вплив програмованої сенсорної депривації на перебіг даного захворювання та обґрунтовано механізм саногенезу за запропонованого методу лікування.

**Ключові слова:** сіалоаденіт, програмована сенсорна депривація.

Діагноз захворювання слинних залоз кожного року виставляють близько 200 тис. людей. А з погіршенням екологічної обстановки, тривалими психоемоційними стресами кількість хворих з цією патологією невинно збільшується [1]. Стає очевидним, що проблема хронічних запальних захворювань слинних залоз має важливе медичне та соціально-економічне значення [2]. Лікування хворих цієї групи потребує великого набору медикаментозних препаратів різної направленості, але якщо врахувати ще й їхню високу вартість, діапазон протипоказань та побічних реакцій, то закономірно виникає потреба в їх заміщенні [3]. Для вирішення цієї проблеми нами вперше в Україні був запропонований метод програмованої сенсорної депривації [4].

Мета роботи – вивчити суб'єктивні й об'єктивні показники у хворих з сіалоаденітом до та після програмованої сенсорної депривації.

**Матеріал і методи.** Обстежено 79 чоловік у стадії клінічного вираження симптоматики віком від 25 до 40 років (жінок – 47, чоловіків – 32), що звернулися за медичною допомогою зі скаргами на сухість у роті, періодичні головні болі, порушення сну, зниження пам'яті, працездатності, швидку втомлюва-

ність, роздратованість та підвищену пітливість. Усі хворі до цього неодноразово проходили курси медикаментозного лікування за місцем проживання з короткочасним позитивним ефектом або без нього. Погіршення свого стану вони пов'язували з тривалими психоемоційними стресами на роботі (можливість звільнення з роботи, «закінчувати роботу через 2 години після офіційного, запланованого кінця роботи, яка не оплачувалася»), нестачею фінансових засобів (неможливість оплатити послуги, повноцінно відпочити у відпустці з сім'єю, оплатити навчання дитини і т. д.), зміною погодних метеофакторів, переохолодженням, після перенесеної гострої респіраторної інфекції [3, 5].

Лікування проводили у флоат-камері, яка являє собою кімнату, повністю ізольовану від навколишніх звукових подразників, довжиною 3 м, шириною та висотою по 2 м. Температура всередині постійно підтримується на рівні 35,0 °С. Посеред кімнати знаходиться ванна висотою 30 см, яка заповнена рідиною, насиченою сіллю Епсона, що дозволяє пацієнту знаходитися на поверхні, у стані, наближеному до невагомості [6, 7].

Перед першим заходом до камери хворого оглядає невролог та проводиться психо-

© В.В. Криничко, 2015

тренінг з психотерапевтом: пацієнта вчать, як правильно дихати, на чому потрібно сконцентрувати увагу та думки, що особливо важливо на початку лікування в камері сенсорної депривації, тобто відбувається психологічне програмування пацієнта [8, 9].

Після закінчення сеансу хворий змиває під душем залишки сольового розчину з тіла. Черговий проводить очищення води (три ступені механічної фільтрації, вісім ступенів очистки за допомогою ультрафіолетових фільтрів та один ступінь адсорбції) [10].

**Результати та їх обговорення.** Основними скаргами на початку лікування були погане самопочуття та порушення сну – у (86±4) % (p<0,001), знижені активність – у (84±4) % (p<0,001), настрій – у (77±5) % (p<0,001) та працездатність – у (73±5) % (p<0,01). На головний біль скаржилися (64±5) % хворих при первинному огляді (p<0,01). Цей біль був, як правило, періодичним та виникав переважно у другій половині дня. У деяких пацієнтів він спостерігався навіть і після пробудження, що спонукало їх приймати самостійно анальгетики.

Біль у шийному відділі хребта був переважно у хворих, які більшість робочого часу проводили за комп'ютером. Пальпаторно у них було виявлено постійне напруження м'язів плечового поясу, тобто сформувався нейромускульний замок. Поряд з тим порушення режиму харчування, постійне психоемоційне напруження, часте вживання кави та міцного чаю погіршувало стан хворих. Усе це в подальшому знижувало активність та працездатність, наростала втома, відпочинок у вихідні дні не давав змоги відновити задо-

вільне самопочуття. У 34 [(44±6) %] хворих відмічали підвищення артеріального тиску до 150/100 мм рт. ст., яке після відпочинку приходило до норми.

На порушення сну, яке проявлялося відчуттям утомленості після нічного сну та тяжкістю засинання, сонливістю протягом дня, скаржилися до лікування більшість обстежених – (86±4) % (p<0,001). У таких хворих, відповідно, мало місце відхилення у емоційно-вольовій сфері, що виражалося в підвищеній подразливості, емоційній лабільності, перепадах настрою та тривозі.

Після лікування суб'єктивний стан хворих у більшості випадків значно покращився (табл. 1). Як видно з даних табл. 1, кількість пацієнтів, що відчували головний біль, достовірно зменшилась із (64±5) до (16±4) %. Тут потрібно відмітити, що у тих хворих, у яких головний біль після лікування мав місце, він був не такий виражений, тривав не більше 5–10 хв на день. Покращання сну, настрою, підвищення працездатності та настрою відмічалось у більшості хворих після програмованої сенсорної депривації.

Частота об'єктивних клінічних ознак у хворих із сіалоаденітом до та після лікування подана в табл. 2. Співставлення цих даних з такими до лікування показує позитивну динаміку по шести об'єктивних ознаках. Після лікування в порівнянні із даними до лікування достовірно зменшилась кількість хворих з асиметрією обличчя, яка була зумовлена збільшенням слинних залоз, – відповідно 49 [(62±6) %] і 12 [(15±4) %] хворих (p<0,01); кількість обстежених із сухістю слизової роти – 60 [(76±5) %] і 18 [(23±5) %]

Таблиця 1. Динаміка суб'єктивних проявів у хворих із сіалоаденітом до та після програмованої сенсорної депривації

Симптоми	До лікування		Після лікування	
	абс.	%	абс.	%
Головний біль	51	64±5	13	16±4*
Біль у ший	39	49±6	11	14±4
Запаморочення	44	56±6	17	22±5*
Погане самопочуття	68	86±4	20	25±5*
Знижений настрій	61	77±5	22	28±5*
Понижена працездатність	58	73±5	19	24±5*
Активність	67	84±4	24	30±5*
Сонливість протягом дня	44	56±6	9	11±4*
Порушення сну	68	86±4	14	18±4*

\* p<0,05–0,01. Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Частота основних об'єктивних клінічних ознак у хворих з сіалоаденітом до та після програмованої сенсорної депривації

Ознаки	До лікування		Після лікування	
	абс.	%	абс.	%
Асиметрія обличчя	49	62±6	12	15±4*
Сухість слизової роти	60	76±5	18	23±5*
Колір слизової роти гіперемована	33	42±6	13	16±4*
бліда	28	35±5	12	15±4
Порушення конвергенції	54	68±5	38	48±6
Сухожильна анізорефлексія	41	51±6	24	30±5*
Тремор повік, пальців рук	73	92±3	17	22±5*
Вегетативні порушення	60	76±5	31	39±6*

( $p < 0,01$ ); з сухожильною анізорефлексією – 41 [(51±6) %] і 24 [(30±5) %] ( $p < 0,05$ ); із тремором повік та витягнутих уперед пальців рук – 73 [(92±3) %] і 17 [(22±5) %] ( $p < 0,001$ ); з вегетативними порушеннями – 60 [(76±5) %] і 31 [(39±6) %] ( $p < 0,01$ ). Одержані дані свідчать про нормалізацію вегетативних порушень, які проявлялися підвищеним гіпергідрозом кистей рук і ступнів, мраморністю шкірних покривів кистей рук та періодичною тахікардією [11]. Поряд з тим після лікування відмічається зменшення кількості хворих з сухожильною анізорефлексією, що підтверджує позитивний терапевтичний вплив програмованої сенсорної депривації при вертеброгенній патології.

#### Висновки

Перебування хворого в камері сенсорної депривації з імітацією штучної невагомості здійснює позитивний лікувальний вплив на гіпоталамо-гіпофізарну систему, лімбіко-ретиккулярний комплекс, вестибулярну та судин-

ну системи. Відбувається збалансованість симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи.

При будь-якій тривалій стресовій ситуації виникає нейромускульний замок, який характеризується підвищеним гіпертонусом м'язів тіла (у наших хворих переважно верхнього плечового поясу та верхніх кінцівок). Зняття стресового фактора у хворих під час перебування в камері сенсорної депривації сприяє зняттю цього нейромускульного замка, який є проявом емоційного стресу. Зниження потоків сенсорної імпульсації зовні під час перебування в камері сенсорної депривації нормалізує потоки низхідної імпульсації до підкірково-стовбурових структур, що приводить до збалансованості та синхронізації діяльності підкіркових структур надсегментарних центрів вегетативної системи. А оптимізація діяльності останніх зумовлює відновлення оптимальної активності функціонування організму.

#### Список літератури

1. Ткач Т. В. Морфофункційна картина малих та великих слинних залоз хворих на хронічні сіалоаденіти вірусної етіології / Т. В. Ткач // Нові технології в медицині : наук.-практ. конференція молодих вчених Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, 25 грудня 2001 р. : матеріали конф. – Харків, 2001. – С. 77–78.
2. Дизрегуляционная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. – М. : ООО «МИА», 2009. – 512 с.
3. Насібуллін Б. А. Обґрунтування застосування методу сенсорної депривації для корегування астеноневротичних розладів / Б. А. Насібуллін, В. О. Коршняк // Вісник наукових досліджень. – 2014. – № 77. – С. 13–15.
4. Чернявский Д. С. Синергетика и информация. Динамическая теория информации / Д. С. Чернявский. – М., 2004. – 288 с.
5. Насібуллін Б. А. Реабілітація хворих з наслідками перенесених грипозних нейроінфекцій / Б. А. Насібуллін, В. О. Коршняк. – Харків : Інжек, 2015. – С. 73–84.

6. *Криничко В. В.* Нейрофізіологічні механізми програмованої сенсорної депривації / В. В. Криничко, В. О. Коршняк // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2015. – № 4 (69). – С. 94–99.
7. *Григорьев А. И.* Человек в длительном космическом полете / А. И. Григорьев, А. Д. Егоров // *Вестник РАМН*. – 1987. – № 6. – С. 54–56.
8. *Прибрам К.* Языки мозга / К. Прибрам. – М. : Прогресс, 1975. – 464 с.
9. *Вегетативные расстройства* / под ред. А. М. Вейна. – М. : Мед. информ. агентство, 2003. – 752 с.
10. *Гоженко А. И.* Очерки теории болезни / А. И. Гоженко. – Одесса : Астропринт, 2010. – 24 с.
11. *Физиология человека* : в 3 т. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса ; пер. с англ. – М. : Мир, 1996. – Т. 1. – 323 с.

***В.В. Криничко***

**ДИНАМИКА НЕКОТОРЫХ СУБЪЕКТИВНЫХ И ОБЪЕКТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У БОЛЬНЫХ С СИАЛОАДЕНИТОМ ДО И ПОСЛЕ ПРОГРАММИРУЕМОЙ СЕНСОРНОЙ ДЕПРИВАЦИИ**

В статье приведены основные субъективные и объективные отклонения, которые наблюдаются у больных с сиалоаденитом. Показано положительное влияние программируемой сенсорной депривации на течение данного заболевания и обоснованы механизмы саногенеза данного метода лечения.

***Ключевые слова:*** сиалоаденит, программируемая сенсорная депривация.

***V.V. Krinichko***

**DYNAMICS OF SUBJECTIVE AND OBJECTIVE INDICATORS IN PATIENTS WITH SIALOADENIT BEFORE AND AFTER THE PROGRAMMED SENSORY DEPRIVATION**

In the article the main subjective and objective deviations that observed in patients with sialoadenite have been produced. Positive influence programmed sensory deprivation on the course of this disease has been presented and substantiated sanogenesis mechanism of treatment has been wellgrounded.

***Keywords:*** sialoadenit, programmed sensory deprivation.

*Поступила 14.12.15*

## НЕОНАТОЛОГІЯ

УДК 616-056.714/.716-056.8-02:616-053.32-056.57

*О.Ю. Родич, Т.Г. Гутор**Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького***ВПЛИВ ДОВКІЛЛЯ ТА ІНШИХ ЧИННИКІВ РИЗИКУ  
НА НАРОДЖЕННЯ ДІТЕЙ З МАЛОЮ МАСОЮ ТІЛА**

Соціологічним методом дослідження вивчено вплив довкілля і таких чинників, як стан здоров'я та спосіб життя матері до та під час вагітності, на народження дітей з малою масою тіла у західному регіоні України. Встановлено, що систематичне куріння цигарок та вживання спиртних напоїв вагітними суттєво збільшує ризик народження у них дітей з малою масою тіла, тоді як споживання йодованої солі, грибів та збільшення у своєму раціоні різноманітності продуктів, у тому числі й приготовлених на відкритому вогні, сприяє народженню дітей з нормальною масою тіла. Зазначені фактори доцільно розглядати як можливі чинники ризику народження дітей з малою масою тіла. Для доведення причинно-наслідкового зв'язку доцільно розробити комплексні моделі з використанням регресійних рівнянь із включенням до них визначених нами параметрів.

**Ключові слова:** немовлята з малою масою тіла, фактори ризику, вагітність, стан здоров'я вагітної.

Діти при народженні мають нормальну масу тіла, малу (менше ніж 2500 г), дуже малу масу тіла (менше 1500 г) чи надзвичайно малу масу (менше 1000 г). Масу при народженні слід вимірювати протягом першої години життя, перш ніж виникне значна післяпологова втрата маси у немовляти [1].

Мала маса тіла є потенційно попереджуваною проблемою громадської охорони здоров'я, особливо поширена в країнах, що розвиваються [2].

Більше 20 млн дітей по всьому світу, що дорівнює 15,5 % усіх новонароджених, мають малу масу тіла при народженні, з них 95,6 % – у країнах, що розвиваються. Рівень дітей з малою масою тіла при народженні у країнах, що розвиваються, становить 16,5 %, що більш ніж у два рази більше, ніж рівень таких дітей у розвинених регіонах, де він дорівнює 7 % [1, 3].

Поширеність дітей з малою масою тіла при народженні в будь-якій популяції є відо-

браженням її соціально-економічного розвитку, і це є хорошим показником для оцінювання стану розвитку країни [4].

Мала маса тіла при народженні пов'язана з багатьма соціально-економічними факторами, такими як, наприклад, місце проживання (місто / село), вік матері, дохід сім'ї та з багатьма материнськими чинниками, такими як харчування, освіта та стан здоров'я матері [5].

Немовлята з малою масою тіла мають більш високі показники захворюваності та смертності від інфекційних захворювань, недоїдання і недостатності росту, а також, швидше за все, – неврологічні порушення і в подальшому – погану успішність у школі [6, 7]. Крім того, маса немовляти при народженні є важливим показником здоров'я матері та її харчування до і під час вагітності.

Ці діти наражаються на більший ризик розвитку серцево-судинних захворювань, діабету та гіпертензії в дорослому житті, ніж

© О.Ю. Родич, Т.Г. Гутор, 2015

ті, що народилися з нормальною масою тіла [8–11]. Є численні фактори як матері, так і плоду, що впливають на народження дітей з малою масою тіла. Материнські фактори ризику є біологічно і соціально взаємопов'язані.

Мета роботи – вивчити вплив довкілля та таких чинників, як стан здоров'я і спосіб життя матері до та під час вагітності, на народження дітей з малою масою тіла у західному регіоні України.

**Матеріал і методи.** У роботі використано соціологічний метод дослідження [12]. Опитано дві групи респондентів: першу (основну) становили 127 матерів, у яких народилися діти з малою масою тіла, другу (контрольну) – 113 матерів, у яких народилися діти з нормальною масою тіла.

Масу новонароджених вимірювали в першу добу після народження. В усіх місцях проведення дослідження використовували однаково устаткування – ваги медичні електронні для немовлят.

У вибірку було включено матерів, які постійно проживали у західному регіоні України і народили живих дітей від одноплідних вагітностей. Критеріями виключення з дослідження були матері, у яких народилися мертвнонароджені діти, особи невідомої статі, новонароджені з багатоплідних вагітностей або діти з уродженими вадами чи диморфізмами.

Достовірність отриманої інформації забезпечувалась відповідним обсягом соціологічних досліджень, методикою підбору груп та анонімністю його виконання. Принцип відбору полягав у рандомізованому включенні жінок, які перебували в пологових будинках, до аналізованих груп. Отримані статистичні дані групували в таблиці аналізу матеріалу у вигляді абсолютних величин і математично обробляли з використанням програм Microsoft Excel, SPSS та Statistica [13, 14].

**Результати та їх обговорення.** Нами було проаналізовано вплив тютюну, алкоголю та способу харчування як можливих факторів ризику народження дітей з малою масою тіла. Встановлено, що народження дітей з малою масою тіла залежить як від систематичного куріння, так і від кількості викурених цигарок протягом вагітності. Так, у групі матерів, які народили дітей з малою масою тіла, (14,96±3,15) % жінок систематично курили цигарки.

У контрольній групі даний показник був удвічі меншим та становив (7,08±2,41) % ( $p < 0,05$ ).

Відтак у основній групі пацієнток (матері, що народили дітей з малою масою тіла) кількість викурених цигарок на тиждень становила в середньому (2,45±0,53) пачки, що достовірно більше ( $p < 0,05$ ), ніж у жінок контрольної групи, де даний показник дорівнював (1,25±0,28) пачки.

Зі слів пацієнток ми визначили середній вік, у якому майбутні матері стали тютюнозалежними. У породіль основної групи вік початку паління становив (16,47±0,41) року, а у жінок контрольної групи – (17,13±0,99) року, що достовірно поміж собою не розрізнялося ( $p > 0,05$ ).

За результатами дослідження, пасивне паління не впливає на народження дітей з малою масою тіла. Частка жінок, які знаходилися тривалий час поруч з курцем або в житловій кімнаті, на вулиці, робочому місці, у закладах харчування чи громадських місцях, була практично однаковою ( $p > 0,05$ ) у порівнюваних групах.

Було з'ясовано, що до вагітності жінки з обох аналізованих груп уживали спиртні напої приблизно ( $p > 0,05$ ) з однаковою частотою: в основній групі систематично вживали алкогольні напої (22,83±3,72) % жінок, тоді у як контрольній групі – (20,35±3,79) % опитаних.

За результатами дослідження (табл. 1) встановлено, що до настання вагітності породіллі обох груп споживали приблизно одні й ті самі алкогольні напої.

Значущим є і той факт, що за кількістю випитого алкоголю порівнювані групи не розрізнялися. Встановлено, що жінки основної групи вживали до вагітності за один прийом (197,83±38,82) мл спиртного, що не відрізнялося ( $p > 0,05$ ) від показника у жінок контрольної групи, у яких даний показник дорівнював (152,5±22,43) мл.

Проте нами з'ясовано достовірну ( $p < 0,05$ ) різницю між часткою жінок, що зловживають алкоголем після діагностування вагітності, у обстежених групах. Незважаючи на те, що в обох групах встановлено зменшення поширення вживання алкоголю після встановлення факту вагітності, нами констатується висока частка жінок основної групи, які вживали алкогольні напої протягом вагітності. Так, у

Таблиця 1. Частка жінок обстежених груп, які вживали різні види алкоголю до настання вагітності, %

Алкогольний напій	Група	
	контрольна	основна
Вино	17,70±3,59	18,11±3,42
Пиво	7,96±2,55	11,02±2,78
Горілка	2,65±1,51	5,51±2,03
Коньяк	3,54±1,74	0,79±0,78
Самогон	0,88±0,88	0,79±0,78
Інше	1,77±1,24	0±0

Примітка.  $p > 0,05$ .

контрольній групі (4,42±1,63) % вагітних, а в основній – (10,24±2,39) % систематично вживали алкогольні напої під час вагітності.

Водночас нами не виявлено достовірної різниці ( $p > 0,05$ ) щодо віку, з якого жінки обох груп почали вживати алкогольні напої. Жінки основної групи розпочали вживати спиртні напої в середньому з (18,76±0,45) року, а жінки контрольної групи – з (18,43±0,41) року.

Було вивчено частоту вживання медикаментів жінками під час вагітності. Зі слів опитаних встановлено, що майже кожна третя жінка приймала медичні препарати. У жінок основної групи даний показник становив (33,86±4,2) %, а у жінок контрольної – (30,97±4,35) %, що достовірно поміж собою не розрізнялося ( $p > 0,05$ ).

У подальшому нами було детально проаналізовано частоту прийому різних видів медичних препаратів, що відображено у табл. 2. Ми брали до уваги всі відповіді, оскільки вважали, що досліджувані препарати можуть чинити як провокуючу, так і превентивну дію. Однак у більшості випадків нами не було виявлено суттєвої різниці ( $p > 0,05$ ) між поширеністю вживання наведених у таблиці медикаментів у жінок аналізованих груп. Єдина достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) за часткою жінок, які вживали препарат «Нощпа»: (4,42±1,93) % жінок контрольної групи вживали даний препарат, а породіллі основної групи не вживали.

Нами було проаналізовано вплив прийому фолієвої кислоти на ризик народження дітей з малою масою тіла. Встановлено, що споживання фолієвої кислоти перед вагітністю (при плануванні сім'ї) не дає позитивного ефекту для народження дитинки з нормальною масою тіла: у групі жінок, які народили дитину з малою масою тіла, (28,35±4,0) % приймали

даний препарат, тоді як у контрольній групі таких було (16,81±3,52) % ( $p < 0,05$ ). При цьому дози препарату не розрізнялися поміж собою: (400±0) мг – у основній групі і (378,95±14,47) мг – у контрольній. Частота споживання фолієвої кислоти під час вагітності теж не розрізнялася ( $p > 0,05$ ) у порівнюваних групах: (58,27±4,38) % – у основній групі і (59,29±4,62) % – у контрольній.

При подальшому аналізі способу життя майбутньої матері досліджено якість харчування. З'ясовано, що зі слів анкетованих приблизно кожна третя жінка дотримувалась дієти під час вагітності: (37,01±4,28) % жінок основної групи порівняно з (35,4±4,5) % – контрольної ( $p > 0,05$ ). Водночас збалансованим своє харчування визнали (66,93±4,17) % жінок основної групи, які народили дитину з малою масою тіла, і (71,68±4,26) % опитаних контрольної групи ( $p > 0,05$ ).

У подальшому нами було проаналізовано частоту споживання окремих продуктів жінками обстежених груп. Встановлено, що породіллі з основної групи споживали зазначені у табл. 3 продукти рідше, ніж жінки контрольної групи. Проте достовірна різниця встановлена лише між показниками частки жінок, що вживали йодовану сіль, продукти, приготувані на відкритому вогні, копчені продукти та гриби.

Виявлена суттєва різниця ( $p < 0,05$ ) між групами жінок щодо вживання йодованої солі. У основній групі (59,06±4,36) % респондентів додавали до їжі йодовану сіль на противагу показникам контрольної групи, де даний показник становив (76,11±4,03) % жінок. За даними показниками можна стверджувати, що застосування йодованої солі у їжі позитивно впливає на розвиток плоду та народження дитини з нормальною масою тіла.

Таблиця 2. Частка жінок аналізованих груп, які вживали різні медикаменти під час вагітності, %

Ліки	Група	
	контрольна	основна
Утрожестан / прогестерон	4,42±1,93	8,66±2,50 <sup>#</sup>
Противірусні неуточнені	4,42±1,93	3,94±1,73 <sup>#</sup>
Препарати заліза	0±0	2,36±1,35 <sup>#</sup>
Магне В6	3,54±1,74	1,57±1,10 <sup>#</sup>
Канефрон	0±0	1,57±1,10 <sup>#</sup>
Хінофуцин	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Флебодія	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Енап	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Антибіотик неуточнено	0,88±0,88	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Антигіпертензивні препарати	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Допегіт	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Антиретровірусні препарати	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Еріус	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Інсулін	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Дуфастон	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Анальгін	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Цитропак-Дарниця	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Медаксон	0±0	0,79±0,78 <sup>#</sup>
Но-шпа	4,42±1,93	0±0 <sup>*</sup>
Валеріана	1,77±1,24	0±0 <sup>#</sup>
Афлубін	0,88±0,88	0±0 <sup>#</sup>
Тетрациклін	0,88±0,88	0±0 <sup>#</sup>
Ампіцилін	0,88±0,88	0±0 <sup>#</sup>
Ендометрин	0,88±0,88	0±0 <sup>#</sup>
Аспірин	0,88±0,88	0±0 <sup>#</sup>
Терафлю	0,88±0,88	0±0 <sup>#</sup>
Флемоксин	0,88±0,88	0±0 <sup>#</sup>
Церукал	0,88±0,88	0±0 <sup>#</sup>
Супрастин	0,88±0,88	0±0 <sup>#</sup>
Невідомо	0,88±0,88	3,15±1,55 <sup>#</sup>

Примітка. <sup>#</sup> p>0,05; \* p<0,05.

Таблиця 3. Частка жінок, що вживали різні продукти харчування

Продукт харчування	Група	
	основна	контрольна
Власна городина	81,1±3,47 <sup>#</sup>	84,96±3,36
Йодована сіль	59,06±4,36 <sup>*</sup>	76,11±4,03
Консерви	37,8±4,3 <sup>#</sup>	38,94±4,59
Продукти, приготовані на відкритому вогні	32,28±4,15 <sup>*</sup>	45,13±4,68
Копчені продукти	30,71±4,09 <sup>*</sup>	44,25±4,69
Гриби	23,62±3,77 <sup>*</sup>	37,17±4,55
Харчові добавки	14,17±3,09 <sup>#</sup>	16,81±3,52
М'ясо дичини	5,51±2,03 <sup>#</sup>	9,73±2,79

Примітка. <sup>#</sup> p>0,05; \* p<0,05.

Зі слів породіль стало відомо, що (32,28±4,15) % жінок основної групи вживали їжу, приготовлену на відкритому вогні, що дос-

товірно менше (p<0,05), ніж у контрольній групі, де даний показник дорівнював (45,13±4,68) %.

Встановлена суттєва різниця ( $p < 0,05$ ) між групами жінок щодо вживання ними копчених продуктів. У жінок основної групи цей показник дорівнював ( $30,71 \pm 4,09$ ) %, у жінок контрольної групи – ( $44,25 \pm 4,69$ ) %. Стало відомо, що ( $23,62 \pm 3,77$ ) % опитаних породіль основної групи додають до свого раціону гриби, що суттєво відрізняється від показників контрольної групи з результатом ( $37,17 \pm 4,55$ ) %. Дані різниці можна пояснити і кращим загальним станом жінок контрольної групи, які могли додавати до власного раціону різноманітні продукти.

Отже, майбутнім матерям варто звернути увагу на споживання йодованої солі, грибів та збільшити у своєму раціоні різноманітність продуктів, у тому числі й приготовлених на відкритому вогні.

#### Висновки

1. У групі породіль, які народили дітей з малою масою тіла, встановлено достовірні ( $p < 0,05$ ) відмінності порівняно з контрольною групою щодо низки ознак, а саме:

- систематично курили цигарки ( $14,96 \pm 3,15$ ) % жінок, у контрольній групі даний показник був удвічі меншим та становив ( $7,08 \pm 2,41$ ) %;

- систематично вживали алкогольні напої під час вагітності ( $10,24 \pm 2,39$ ) % жінок основної групи та ( $4,42 \pm 1,63$ ) % вагітних – контрольної;

- вживання «Но-шпи»: у контрольній групі ( $4,42 \pm 1,93$ ) % жінок вживали даний препарат, породілля основної групи не вживали;

- споживання фолієвої кислоти перед вагітністю (при плануванні сім'ї) не дає позитивного ефекту для народження дитини з нормальною масою тіла: у групі жінок, які на-

родили дитину з малою масою тіла, ( $28,35 \pm 4,0$ ) % приймали даний препарат, тоді як у контрольній групі таких було ( $16,81 \pm 3,52$ ) %;

- вживання йодованої солі: в основній групі – ( $59,06 \pm 4,36$ ) % респондентів, у контрольній – ( $76,11 \pm 4,03$ ) %, що свідчить про позитивний вплив йодованої солі на розвиток плоду та народження дитини з нормальною масою тіла;

- вживання копчених продуктів: в основній групі – ( $30,71 \pm 4,09$ ) %, у контрольній – ( $44,25 \pm 4,69$ ) %;

- ( $23,62 \pm 3,77$ ) % опитаних породіль основної групи додають до свого раціону гриби, що суттєво відрізняється від показника контрольної групи – ( $37,17 \pm 4,55$ ) %.

2. Дані різниці можна пояснити і кращим загальним станом жінок контрольної групи, які могли додавати до власного раціону різноманітні продукти.

3. Майбутнім матерям варто звернути увагу на споживання йодованої солі, грибів та збільшити різноманітність продуктів у своєму раціоні, у тому числі й приготовлених на відкритому вогні.

4. Зазначені відмінності доцільно розглядати як можливі чинники ризику народження дітей з малою масою тіла. Для доведення причинно-наслідкового зв'язку доцільно розробити комплексні моделі з використанням регресійних рівнянь з включенням до них визначених нами параметрів.

5. Лікарям, які працюють на рівні первинної медико-санітарної допомоги, слід надавати важливе значення у системі профілактики народження дітей з малою масою тіла.

#### Список літератури

1. United Nations Children's Fund and World Health Organization. Low birth weight: country, regional and global estimates. – New-York : UNICEF, 2004.

2. Singh D. Birth weight: a community perspective / D. Singh // Indian J. Matern. Child Health. – 1994. – Apr. – Jun., v. 5 (2). – P. 31–32.

3. Rajaeefard A. Preterm delivery risk factor: a prevention strategy in Shiraz, Islamic Republic of Iran / A. Rajaeefard, M. Mohammadi, A. Choobineh // East. Mediterr. Health J. – 2007. – V. 13 (3). – P. 551–559.

4. Longitudinal outcomes of very low birth weight: Neuropsychological findings / H. G. Taylor, N. M. Minich, N. Klein, M. Hack // J. Int. Neuropsychol. Soc. – 2004. – V. 10 (2). – P. 149–163.

5. Siza J. E. Risk factors associated with low birth weight of neonates among pregnant women attending a referral hospital in northern / J. E. Siza // Tanzan J. Health Res. – 2008. – V. 10 (1). – P. 1–8.

6. *Ellenberg J. H.* Birth weight and gestational age in children with cerebral palsy or seizure disorders / J. H. Ellenberg, K. B. Nelson // *Amer. J. Diseases of Children.* – 1979. – Oct., v. 133 (10). – P. 1044–1048.
7. *McCormick M. C.* Very low birth weight children: behavior problems and school difficulty in a national sample / M. C. McCormick, S. L. Gortmaker, A. M. Sobol // *J. of Pediatr.* – 1990. – Nov., v. 117 (5). – P. 687–693.
8. Mothers, babies, and disease in later life / by D. J. P. Barker. – London : British Medical Journal Group, 1994.
9. *Barker D. J.* Fetal origins of coronary heart disease / D. J. Barker // *British Medical Journal.* – 1995. – Jul. 15, v. 311 (6998). – P. 171–174.
10. Relationship between birthweight and cardiovascular risk factors in Japanese young adults / T. Suzuki, J. Minami, M. Ohrai [et al.] // *Amer. J. of Hypertension.* – 2000. – V. 13 (8). – P. 907–913.
11. Low birthweight and risk of hypertension in African school children / B. Longo-Mbenza, R. Ngiyulu, M. Bayekula [et al.] // *J. of Cardiovascular Risk.* – 1999. – V. 6 (5). – P. 311–314.
12. Соціологія : підручник для студентів вищих навчальних закладів / за ред. В. Городяненка. – К. : Академія, 2008. – 544 с.
13. *Реброва О. Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : Медиасфера, 2002. – 312 с.
14. *Wasunna A.* Low birthweight babies: sociodemographic and obstetric characteristics of adolescent mothers at Kenyatta National Hospital, Nairobi / A. Wasunna, K. Mohammed // *East Afr. Med. J.* – 2002. – Oct., v. 79 (10). – P. 543–546.

**О.Ю. Родич, Т.Г. Гутор**

#### **ВЛИЯНИЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ И ДРУГИХ ФАКТОРОВ РИСКА НА РОЖДЕНИЕ ДЕТЕЙ С МАЛЕНЬКОЙ МАССОЙ ТЕЛА**

Социологическим методом исследования изучено влияние окружающей среды и таких факторов, как состояние здоровья и образ жизни матери до и во время беременности на рождение детей с малой массой тела в западном регионе Украины. Установлено, что систематическое курение сигарет и употребление алкогольных напитков беременными существенно увеличивает риск рождения у них детей с маленькой массой тела, тогда как потребление йодированной соли, грибов и увеличение в своем рационе разнообразия продуктов, в том числе и приготовленных на открытом огне, способствует рождению детей с нормальной массой тела. Указанные факторы целесообразно рассматривать как возможные факторы риска рождения детей с маленькой массой тела. Для доказательства причинно-следственной связи целесообразно разработать комплексные модели с использованием регрессионных уравнений с включением в них определенных нами параметров.

**Ключевые слова:** младенцы с маленькой массой тела, факторы риска, беременность, состояние здоровья беременной.

**О. Yu. Rodych, T.G. Hutor**

#### **INFLUENCE OF THE ENVIRONMENT AND OTHER RISK FACTORS ON THE BIRTH OF CHILDREN WITH SMALL BODY WEIGHT**

The influence of the environment and such factors as the state of health and lifestyle before and during pregnancy on birth children with small birth weight, in western Ukraine, have been studied by sociological methods. It is established, that regular smoking cigarettes and alcohol drinking by pregnant significantly increases in their risk of having a children with small body weight, while the consumption of iodized salt, mushrooms and increase in the diet the diversity of products including cooked over an open fire contributes to the birth of children with normal weight. These factors should be considered as possible risk factors of children born with small body weight. To prove causation advisable to develop a comprehensive model using regression equations to include to it required parameters.

**Keywords:** infants with small body weight, risk factors, pregnancy, health of the pregnant woman.

*Поступила 11.08.15*

## АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

УДК 618.3/7-06-036:616.988:578.826.6:616.523

*Т.В. Коломійченко, Т.М. Аношина**Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,  
м. Київ***ФАКТОРИ РИЗИКУ АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ  
ПРИ АСОЦІАЦІЇ ВІЛ ТА ГЕРПЕС-ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

Розрахунки проводили у пацієнок двох груп: 1-ша – 35 ВІЛ-інфікованих вагітних з герпес-вірусною інфекцією, у яких виникли виражені ознаки найбільш значущих акушерських і перинатальних ускладнень (загроза передчасних пологів, дистрес плоду, прееклампсія, асфіксія при народженні, внутрішньоутробне інфікування); 2-га – 115 жінок, у яких не відмічались указані ускладнення. Розроблений двоетапний алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих вагітних з герпес-вірусною інфекцією з високою точністю відносить жінок до груп ризику, що дозволяє вчасно проводити відповідну терапію та знизити частоту ускладнень у даних жінок. Проведеним кількісним аналізом (розрахунок інформативності) математично доведено провідну роль активності асоційованого з ВІЛ герпес-вірусного процесу у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень.

**Ключові слова:** ВІЛ, герпес-вірусна інфекція, вагітність, акушерські і перинатальні ускладнення, фактори ризику, прогноз.

Питання протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу є одним із пріоритетних напрямів державної політики у сфері охорони здоров'я і соціального розвитку та предметом міжнародних зобов'язань України, зокрема, щодо виконання Декларації Цілей розвитку тисячоліття Організації Об'єднаних Націй та Політичної декларації 2011 року Організації Об'єднаних Націй з активізації зусиль для викорінення ВІЛ/СНІДу [1].

Особливо небезпечним є те, що 80 % ВІЛ-інфікованих становлять чоловіки та жінки віком 20–40 років, тобто особи репродуктивного віку [2, 3]. Жінки, більш чутливі до інфекції внаслідок біологічної та соціальної вразливості, становлять 45 % усіх дорослих інфікованих. Показники поширеності ВІЛ серед вагітних щороку зростають на 20–30 %, збільшується кількість дітей, інфікованих ВІЛ у результаті передачі інфекції від матері до дитини [4].

Доведено, що перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих часто супроводжується затримкою росту плоду, малою масою при народженні, антенатальною загибеллю плоду, передчасними пологами, несвоєчасним вилиттям навколоплідних вод [5]. За даними авторів [6], ці ускладнення частіше за все виникають унаслідок дії ВІЛ-асоційованих інфекцій, а не ВІЛ.

Результати численних досліджень показали, що у ВІЛ-інфікованих жінок у структурі асоційованих інфекцій з високою частотою виявляється інфікування вірусами герпетичної групи. ВІЛ впливає на клінічні прояви асоційованих інфекцій, які, у свою чергу, позначаються на реплікації ВІЛ та можуть прискорювати прогресування хвороби. Відомо, що віруси герпесу можуть активувати геном ВІЛ, що знаходиться в стадії провірусу, і є кофакторами прогресування ВІЛ-інфекції в СНІД [7].

© Т.В. Коломійченко, Т.М. Аношина, 2015

Мета дослідження – виділення факторів ризику та розробка способу прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при асоціації ВІЛ та герпес-вірусної інфекції.

**Матеріал і методи.** Алгоритми прогнозування моделювали на основі патометричної процедури розпізнавання, розробленої С.В. Гублером зі співавт. [8]. Прогностичну інформативність показників оцінювали за формулою дивергенцій С. Кульбака.

Розрахунки проводили у пацієнок двох груп: 1-ша – 35 ВІЛ-інфікованих вагітних з герпес-вірусною інфекцією (ГВІ), у яких виникли виражені ознаки найбільш значущих акушерських і перинатальних ускладнень (загроза передчасних пологів, дистрес плоду, преєклампсія, асфіксія при народженні, внутрішньоутробні інфекції); 2-га – 115 жінок, у яких не відмічались указані ускладнення або їх ознаки були недостатньо вираженими.

**Результати та їх обговорення.** За результатами проведених нами комплексних досліджень встановлено, що на розвиток ускладнень вагітності та порушення стану плоду і новонародженого при асоціації ВІЛ і ГВІ впливає низка факторів, серед яких показники, що характеризують перебіг ВІЛ (рівень CD4<sup>+</sup> та вірусного навантаження – ВН), анамнестичні показники, стан мікробіоценозу піхви, показники ендотеліальної функції та ангіогенезу, стану гемостазу та системи імунітету. Загалом ми виділили 25 показників (табл. 1), які можуть бути використані у по-

ловині вагітності при виділенні групи високого ризику гестаційних ускладнень.

У жінок обох груп розрахована частота зустрічальності кожної з ознак та за формулою дивергенцій Кульбака обчислена інформативність кожного фактора (табл. 1), що дозволило виділити 10 найбільш інформативних (інформативність > 30) показників: «Активність ГВІ», «Мікробіоценоз піхви», «Репродуктивні втрати в анамнезі», «Рівень у крові NO < 2 γ/моль», «Рівень CD4<sup>+</sup> < 350 кл./мкл», «Рівень PlGF крові < 90 пг/мл», «Рівень гомоцистеїну > 6,5 мкмоль/л», «ВН > 50 000 коп./мл», «CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>/CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup> < 0,6», «Жінка не працює». Такі результати математично підтверджують, що у розвитку гестаційних ускладнень при ВІЛ провідну роль відіграють асоційовані інфекції, зокрема герпес-вірусні, стан імунітету та судинної регуляції.

Відповідно до процедури Вальда в модифікації Генкіна розраховані прогностичні коефіцієнти для виділених 10 найбільш інформативних показників і побудована диференційно-прогностична таблиця, яка є інформаційною основою роботи алгоритму прогнозування. В результаті експериментального прогнозування встановлено емпіричні порогові на рівні a<sub>1</sub> = 12; a<sub>2</sub> = -12.

Послідовність роботи алгоритму прогнозування така. При обстеженні пацієнтки визначають значення прогностичних показників, що наведені в диференційно-прогностичній таблиці. Сумі прогностичних коефі-

Таблиця 1. Фактори ризику гестаційних ускладнень ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ (I етап прогнозування – I половина вагітності)

Показник	Значення	P1	P2	I
Не працюють	Так	85,7	68,7*	37,08
	Ні	14,3	31,3*	
Шлюб не зареєстрований	Так	77,1	61,0*	26,80
	Ні	22,9	39,0*	
Тютюнопаління	Так	31,4	16,5*	27,18
	Ні	68,6	83,5*	
Вживання алкоголю	Так	25,7	13,9*	19,53
	Ні	74,3	86,1*	
Вживання наркотичних речовин	Так	14,3	7,8*	9,59
	Ні	85,7	92,2*	
Рівень CD4 <sup>+</sup> < 350 кл./мкл	Так	62,9	27,8*	112,98
	Ні	37,1	72,2*	
ВН > 50 000 коп./мл	Так	51,4	29,6*	43,67
	Ні	48,6	70,4*	

Продовження табл. 1

Показник	Значення	P1	P2	I
Активність ГВІ	Первинна	62,9	7,0*	527,00
	Рецидив	31,4	35,7	
	Латентна	5,7	57,4*	
Репродуктивні втрати в анамнезі	Так	62,9	24,3*	139,49
	Ні	37,1	75,7*	
Мікробіоценоз піхви	Нормоценоз	11,43	36,52*	246,83
	Умовний нормоценоз	20,00	37,39*	
	Помірний дисбіоз	22,86	19,13	
	Виражений дисбіоз	45,71	6,96*	
Кількість тромбоцитів <math>< 150 \cdot 10^9 / \text{л}</math>	Так	37,1	20,9*	28,25
	Ні	62,9	79,1*	
Індекс АДФ-індукованої агрегації > 80 %	Так	28,6	18,3*	13,00
	Ні	71,4	81,7*	
Фібриноген > 4 г/л	Так	22,9	12,2*	17,65
	Ні	77,1	87,8*	
Активованій частковий тромбопластиновий час < 25 с	Так	17,1	9,6*	10,81
	Ні	82,9	90,4*	
D-димер > 210 мг/л	Так	20	12,2*	9,95
	Ні	80	87,8*	
NO < 2 $\mu$ /моль	Так	57,1	20,9*	127,10
	Ні	42,9	79,1*	
Гомоцистеїн > 6,5 мкмоль/л	Так	37,1	17,4*	44,04
	Ні	62,9	82,6*	
PIGF крові < 90 пг/мл	Так	45,7	20,9*	62,39
	Ні	54,3	79,1*	
Активовані Т-хелпери (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ) < 3 %	Так	28,6	15,7*	21,45
	Ні	71,4	84,3*	
Співвідношення CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> < 0,6	Так	31,4	13,9*	39,60
	Ні	68,6	86,1*	
ЦІК низькомолекулярні > 80 ODU	Так	22,6	15,7*	6,74
	Ні	77,4	84,3*	
Імуноглобулін М > 2 г/л	Так	31,4	17,4*	23,59
	Ні	68,6	82,6*	
Дубль-негативні Т-лімфоцити CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup> > 4	Так	17,1	11,3*	6,07
	Ні	82,9	88,7*	
Окислювальна інтенсивність гранулоцитів > 20	Так	20	13,9*	5,79
	Ні	80	86,1*	
IL-6/IL-10 > 1,8	Так	17,1	9,6*	10,8
	Ні	82,9	90,4*	

Примітки: 1. Частота зустрічальності ознаки у жінок: P1 – 1-ї групи; P2 – 2-ї групи; I – інформативність фактора.

2. \* Різниця достовірна відносно показника жінок групи 1. Тут і в табл. 2.

цієнтів (S) присвоюють нульове значення. Для чергового показника з диференційно-прогностичної таблиці визначають відповідне значення прогностичного коефіцієнта і додають до суми S, яку порівнюють з порога-

ми. Якщо S досягла порога  $a_1$ , то виноситься рішення «Високий ризик гестаційних ускладнень», якщо S менше порога  $a_2$ , то виноситься рішення «Низький ризик гестаційних ускладнень». Робота алгоритму закінчується.

В іншому випадку розглядають наступний показник і до S додають відповідне значення прогностичного коефіцієнта. Якщо після розгляду всіх показників сума не досягла жодного з порогів, прогноз вважається невизначеним за недостатністю інформації.

Даний алгоритм може бути використаний як при ручному обчисленні прогнозу за диференційно-прогностичною таблицею, так і за допомогою спеціально розробленої комп'ютерної програми. Перевірка роботи алгоритму (обстеження 50 ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ) показала, що точність прогнозування становить 94,0 %.

У II половині вагітності для уточнення ризику гестаційних ускладнень можна провести II етап прогнозування, на якому як один з факторів використовують результати I етапу (якщо його проводили), а також враховують виникнення рецидиву ГВІ та наявність ускладнень I половини вагітності (ранній гестоз та загроза переривання вагітності), повноту отримання високоактивної антиретровірусної терапії при вагітності, наявність плацентарної

недостатності та показники перебігу ВІЛ, стану гемостазу й імунітету у динаміці вагітності. Загалом для аналізу відібрано 24 показники (табл. 2).

За проведеними розрахунками найвищу інформативність (> 30) для прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ у II половині вагітності мали показники, які характеризують дану вагітність (результат прогнозу у I половині, плацентарна недостатність, загроза переривання у I половині вагітності, ранній гестоз), рецидив асоційованих інфекцій (мікробіоценоз піхви, реактивація / рецидив ГВІ), перебіг ВІЛ (рівень CD4<sup>+</sup>, кількість тромбоцитів), стан судин (рівень NO та PlGF крові). Десять показників з високою інформативністю (> 30) використані для розрахунків прогностичних коефіцієнтів і побудови диференційно-прогностичної таблиці II етапу прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ.

Послідовність роботи алгоритму II етапу така ж сама, як і на I етапі, але з викори-

Таблиця 2. Фактори ризику гестаційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ (II етап прогнозування – II половина вагітності)

Показник	Значення	P1	P2	I
Результат прогнозу I етапу	Високий ризик	82,9	10,4*	587,55
	Ні	17,1	89,6*	
Рівень CD4 <sup>+</sup> < 350 кл./мкл	Так	22,9	4,3*	76,28
	Ні	77,1	95,7*	
ВН > 50 000 коп./мл	Так	5,7	1,0*	18,49
	Ні	94,3	100*	
Повнота отримання високоактивної антиретровірусної терапії	У повному обсязі	82,8	91,7*	12,98
	Не в повному	14,3	7,8*	
	Тільки в пологах	2,9	0,5*	
Реактивація / рецидив ГВІ	Так	22,9	3,5*	88,58
	Ні	77,1	96,5*	
Мікробіоценоз піхви	Нормоценоз	25,6	50,4*	121,88
	Умовний нормоценоз	28,7	29,6	
	Помірний дисбіоз	20,0	15,7	
	Виразений дисбіоз	25,7	4,3	
Кількість тромбоцитів < 120·10 <sup>9</sup> /л	Так	40,0	20,9*	38,39
	Ні	60,0	79,1*	
Індекс АДФ-індукованої агрегації > 90 %	Так	22,9	14,8*	9,43
	Ні	77,1	85,2*	
Фібриноген > 5 г/л	Так	14,3	8,6*	7,09
	Ні	85,7	91,4*	
Активованний частковий тромбопластиновий час < 20 с	Так	14,3	9,6*	4,61
	Ні	85,7	90,4*	

Продовження табл. 2

Показник	Значення	P1	P2	I
D-димер > 300 мг/л	Так	17,1	12,2*	4,20
	Ні	82,9	87,8*	
NO < 1,5 г/моль	Так	48,6	20,9*	76,69
	Ні	51,4	79,1*	
Гомоцистеїн > 8,5 мкмоль/л	Так	31,4	19,1*	17,68
	Ні	68,6	80,9*	
PIGF крові < 120 пг/мл	Так	42,9	19,1*	59,83
	Ні	57,1	80,9*	
Активовані Т-хелпери (CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> ) < 3 %	Так	22,9	15,7*	7,30
	Ні	77,1	84,3*	
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> /CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> < 0,6	Так	25,7	15,7*	13,44
	Ні	74,3	84,3*	
ЦК низькомолекулярні > 80 ODU	Так	20,0	13,9*	5,79
	Ні	80,0	86,1*	
Імуноглобулін М > 2 г/л	Так	31,4	17,4*	23,59
	Ні	68,6	82,6*	
Дубль-негативні Т-лімфоцити CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>-</sup> CD8 <sup>-</sup> > 4 %	Так	17,1	11,3*	6,07
	Ні	82,9	88,7*	
Окислювальна інтенсивність гранулоцитів > 20	Так	20,0	13,9*	5,79
	Ні	80,0	86,1*	
IL-6/IL-10 > 1,8	Так	14,3	9,6*	4,61
	Ні	85,7	90,4*	
Загроза переривання у I половині вагітності	Так	54,3	19,1*	123,52
	Ні	45,7	80,98	
Плацентарна недостатність	Так	68,6	17,4*	260,05
	Ні	31,4	82,6*	
Ранній гестоз	Так	34,3	15,7*	41,63
	Ні	65,7	84,3*	

станням відповідної прогностичної таблиці. В результаті експериментального прогнозування встановлено емпіричні пороги на рівні  $a_1 = 12$ ;  $a_2 = -8$ . Точність прогнозування дорівнювала 90,0 %.

Таким чином, прогнозування гестаційних ускладнень у ВІЛ-інфікованих жінок з ГВІ проводиться у два етапи. У I половині вагітності жінку обстежують і проводять I етап прогнозування. Якщо отримано результат «Низький ризик гестаційних ускладнень», подальше ведення вагітності проходить відповідно до протоколів МОЗ України. Якщо результат «Високий ризик гестаційних ускладнень», жінці проводять додаткове лікування, спрямоване на усунення виявлених патогенетичних ланок розвитку гестаційних ускладнень. У II половині вагітності проводять необхідні обстеження і здійснюють

II етап прогнозування. Якщо результат «Високий ризик гестаційних ускладнень», жінці проводять повторний курс патогенетичного лікування. Застосування запропонованої схеми дозволить знизити частоту виникнення і тяжкість акушерських і перинатальних утрат у таких жінок.

#### Висновки

За результатами комплексних досліджень виділено 25 показників, які можуть бути використані у I половині вагітності при виділенні групи високого ризику гестаційних ускладнень, серед яких показники, що характеризують перебіг ВІЛ (рівень CD4<sup>+</sup> та вірусного навантаження), анамнестичні показники, стан мікробіоценозу піхви, показники ендотеліальної функції та ангіогенезу, стану гемостазу та системи імунітету. Оцінювання інформативності показників до-

зволило відібрати для побудови I етапу алгоритму прогнозування 10 найбільш інформативних (інформативність > 30). Найвищу інформативність мають показники: «Активність ГВІ», «Мікробіоценоз піхви», «Репродуктивні втрати в анамнезі», «NO < 2 г/моль», «Рівень CD4+ < 350 кл./мкл», що математично підтверджує провідну роль асоційованих інфекцій, зокрема герпес-вірусних, стану імунітету та судинної регуляції у розвитку гестаційних ускладнень при ВІЛ.

У II половині вагітності для уточнення ризику гестаційних ускладнень проводять II етап прогнозування, на якому як один з факторів використовують результати I етапу, а також ураховують виникнення рецидиву герпес-вірусної інфекції та наявність ускладнень I половини вагітності (ранній гестоз та загроза

переривання вагітності), повноту отримання високоактивної антиретровірусної терапії при вагітності, наявність плацентарної недостатності та показники перебігу ВІЛ, стану гемостазу й імунітету у динаміці вагітності. Загалом для аналізу відібрано 24 показники. За розрахунками найвищу інформативність (> 30) мали 10 показників, які характеризують дану вагітність, рецидив асоційованих інфекцій, перебіг ВІЛ та стан судин.

Розроблений двоетапний алгоритм прогнозування є простим і дозволяє з високою точністю, яка становила 94,0 та 90,0 % на I і II етапах відповідно, відносити жінок до груп ризику, що дозволить вчасно проводити відповідну терапію та знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у даних жінок.

### Список літератури

1. Про схвалення Концепції Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014–2018 роки : Розпорядження Кабінету Міністрів України від 13.05.13 № 356-р. – Режим доступу :

<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/356-2013-%D1%80>.

2. Сухих Г. Т. Репродуктивное здоровье и ВИЧ-инфекция / Г. Т. Сухих, И. И. Баранов. – М. : Триада, 2009. – 208 с.

3. Подольський В. В. Співставлення сучасних медико-соціальних факторів ризику, що мають значення для попередження ВІЛ-інфекції у жінок фертильного віку груп ризику та ВІЛ-інфікованих жінок / В. В. Подольський, В. Л. Дронова, О. В. Луценко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – № 2. – С. 43–46.

4. Женщина, ребенок и ВИЧ / [под ред. Н. А. Белякова, Н. Ю. Рахманиной, А. Г. Рахмановой]. – Санкт-Петербург – Вашингтон, 2012. – 600 с.

5. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. – М. : Медицина, 2003. – 423 с.

6. King Caroline C. The role of co-infections in mother-to-child transmission of HIV / Caroline C. King, Sascha R. Ellington, Athena P. Kourtis // Current HIV Research. – 2013. – № 11. – Р. 10–23.

7. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциируемые заболевания / [Лысенко А. Я., Турьянов М. Х., Лавдовская М. В., Подольский В. М.]. – М. : ТОО «Рарогъ», 1996. – 624 с.

8. Гублер Е. В. Информатика в патологии, клинической медицине и педиатрии / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1990. – 176 с.

**Т.В. Коломийченко, Т.Н. Аношина**

### **ФАКТОРЫ РИСКА АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ АССОЦИИИ ВИЧ И ГЕРПЕС-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

Расчеты проводили у пациенток двух групп: 1-я – 35 ВИЧ-инфицированных беременных с герпес-вирусной инфекцией, у которых возникли выраженные признаки наиболее значимых акушерских и перинатальных осложнений (угроза преждевременных родов, дистресс плода, преэклампсия, асфиксия при рождении, внутриутробное инфицирование); 2-я – 115 женщин, у которых не отмечались указанные осложнения. Разработанный двухэтапный алгоритм прогнозирования акушерских и перинатальных осложнений у ВИЧ-инфицированных беременных с герпес-вирусной инфекцией с высокой точностью относит женщин к группам риска, что позволяет вовремя проводить

соответствующую терапию и снизить частоту осложнений у данных женщин. Проведенным количественным анализом (расчет информативности) математически доказана ведущая роль активности ассоциированного с ВИЧ герпес-вирусного процесса в возникновении акушерских и перинатальных осложнений.

**Ключевые слова:** ВИЧ, герпес-вирусная инфекция, беременность, акушерские и перинатальные осложнения, факторы риска, прогноз.

**T.V. Kolomiichenko, T.M. Anoshina**

**RISK FACTORS OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS OF THE ASSOCIATION OF HIV AND HERPES VIRUS INFECTION**

Calculations were carried out at patients of two groups: 1<sup>st</sup> – 35 of HIV-infected pregnant women with herpes infection, in which any pronounced signs of the most important obstetrical and perinatal complications (threatened premature labor, fetal distress, preeclampsia, birth asphyxia, intrauterine infection); 2<sup>nd</sup> – 115 women who have not observed these complications. Designed by 2-stage algorithm for the prediction of obstetric and perinatal complications in HIV-infected pregnant women with herpes virus infection accurately classifies women at risk, allowing time to conduct the proper therapy and reduce the incidence of complications in these women. Quantitative analysis (calculation of information value) mathematically proved the leading role of the activity of HIV-associated herpes virus process in the event of obstetric and perinatal complications.

**Keywords:** HIV, herpes virus infection, pregnancy, obstetric and perinatal complications, risk factors, prognosis.

*Поступила 30.09.15*

УДК 618.179-005.6-036.88:618.145-07

*Д.Ш. Таравнех*

*Харківський національний медичний університет*

## **ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ І ФУНКЦІЇ ЕНДОМЕТРІЯ У ПАЦІЄНТОК З ТРОМБОФІЛІЄЮ І НЕВДАЛИМИ СПРОБАМИ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ЗАПЛІДНЕННЯ В АНАМНЕЗІ**

Проведено дослідження особливостей структури і функції ендометрія у 62 пацієнток з тромбофілією і невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі, які ввійшли до основної групи, та 30 здорових жінок, що становили контрольну групу. Для визначення стану ендометрія в усіх жінок основної групи після невдалих спроб екстракорпорального запліднення проводили забір тканини за допомогою пайпель-біопсії. Досліджували морфологічну структуру ендометрія та експресію рецепторів стероїдних гормонів у залозах і стромі ендометрія. У пацієнток з основної групи в період передбачуваного «вікна імплантації» відмічаються зміни експресії рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії: продукція  $\alpha$ -ЕД і ПГ-рецепторів у залозах підвищується, а у стромі достовірно знижується. Показано, що тромбофілія є фактором, що призводить до зміни морфологічної структури ендометрія, а це, у свою чергу, до невдалих спроб екстракорпорального запліднення.

**Ключові слова:** *тромбофілія, екстракорпоральне запліднення, морфологічна структура ендометрія, стероїдні рецептори.*

Відомо, що вагітність є фактором ризику розвитку тромбозів [1]. Найбільш імовірною причиною тромбозів є антифосфоліпідний синдром, який за характером формування тромбофілії може бути прирівняний до генетично зумовлених дефектів гемостазу [2]. Генетичні форми тромбофілії і наявність антифосфоліпідних антитіл відіграють важливу роль в етіології невдалих спроб екстракорпорального запліднення (ЕКЗ), особливо у жінок з безпліддям неясного генезу [3]. Незважаючи на високі досягнення сучасної морфології, деякі питання, що стосуються патогенезу безпліддя і звичного невиношування вагітності, залишаються мало вивченими, що зумовлює можливість їх подальшого дослідження [4].

Роль патології ендометрія в патогенезі безпліддя безсумнівна. Адже саме адекватний морфофункціональний стан ендометрія є одним з основних чинників, що забезпечує успішну імплантацію заплідненої яйцеклітини і розвиток ембріона [5].

Прогестерон відіграє важливу роль у підготовці слизової оболонки матки до імплантації. Він бере участь у процесах регулювання міграції та інвазії трофобласта, блокує проліферативний ефект естрогенів, індукує гени, які дозволяють ембріону прикріпитися до ендометрія, а також діє як негативний регулятор інвазії трофобласта [6].

При тромбофілії змінюються структура і функція ендометрія, що супроводжується недостатністю лютеїнової фази при нормальних показниках рівня прогестерону і естрадіолу сироватки крові [7]. Можливо, значне зниження чутливості рецепторного апарату ендометрія відбувається внаслідок уведення великих доз препаратів, що застосовуються для контрольованої стимуляції яєчників, у поєднанні з материнськими тромбофіліями під час проведення ЕКЗ у жінок [8].

Метою даного дослідження було вивчення особливостей структури і функції ендометрія у пацієнток з тромбофілією і невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі.

© Д.Ш. Таравнех, 2015

**Матеріал і методи.** Для вивчення стану ендометрія у пацієнток з невдалими спробами ЕКЗ в анамнезі було обстежено 62 жінок репродуктивного віку з трубно-перитонеальним фактором безпліддя і тромбофілією, які становили основну групу. До контрольної групи ввійшли 30 здорових жінок, що надійшли для штучного переривання вагітності у терміні 7–11 тижнів гестації. Перед обстеженням усі жінки підписали інформовану згоду на проведення даного дослідження, робота була схвалена комітетом з етики Харківського національного медичного університету.

Всі жінки основної групи не народжували, у кожній з них були 2 і більше невдалих спроб ЕКЗ в анамнезі. Жінки основної групи були розподілені на дві підгрупи: у 1-шу ввійшли 18 пацієнток з ознаками хронічного ендометриту, у 2-гу – 44 жінки без таких ознак.

Всі пацієнтки були обстежені на наявність антифосфоліпідного синдрому та спадковий поліморфізм генів схильності до тромбофілії. Діагностику антифосфоліпідного синдрому проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції з використанням діагностичних наборів компанії ТОВ «НВО ДНК-Технологія» (Росія).

Для визначення стану ендометрія в усіх жінок основної групи після невдалих спроб ЕКЗ проводили забір тканини за допомогою пайпель-біопсії. Експресію рецепторів стероїдних гормонів у залозах і стромі ендометрія вивчали імуногістохімічним методом з використанням тест-систем «Dakocytomation Ep Vision» (США). Імуногістохімічну діагностику чутливості рецепторів ендометрія до прогестерону (ПГ) і естрадіолу ( $\alpha$ -ЕД) визначали шляхом використання специфічних антитіл (ДАКО). Інтенсивність імуногістохімічних реакцій оцінювали за методом гістологічного розрахунку H-score з обчисленням середнього показника експресії (S) за формулою

$$S = 1a + 2b + 3c,$$

де a – відсоток слабо забарвлених ядер клітин; b – відсоток помірно забарвлених ядер клітин; c – відсоток сильно забарвлених ядер клітин [9].

Ступінь вираженості експресії естрогенових та прогестеронових рецепторів розцінювали як: 0–10 балів – відсутність експресії; 11–100 балів – слабка експресія; 101–

200 балів – помірна; не менше ніж 201 бал – виражена [10].

Забір біопсій здійснювали на 20–22-й день менструального циклу, що відповідало нормальній середній фазі секреції менструального циклу за критеріями О.І. Топчієвої і R.W. Noyes.

З метою визначення стану гормонозалежних рецепторів пацієнткам основної групи на 20–22-й день менструального циклу виконували імуногістохімічне дослідження ендометрія.

У жінок контрольної групи досліджували ендометрій, який був отриманий при проведенні 30 штучних медичних абортів.

Зіскрібки з порожнини матки перед проведенням морфологічного дослідження ендометрія фіксували в 10% нейтральному формаліні, заливали у парафін, готували зрізи товщиною 5–7 мкм і забарвлювали їх гематоксилином і еозином за ван Гізеном. Мікропрепарати переглядали на мікроскопі «Axio-star» («Carl Zeiss», Німеччина).

Отримані результати обробляли із застосуванням комп'ютерної програми «Microsoft Excel». Статистична обробка отриманих даних проведена методами варіаційної і непараметричної статистики, за допомогою пакета прикладних статистичних програм VMDP, орієнтованих на аналіз біомедичних даних.

**Результати та їх обговорення.** Під час гістологічного дослідження зразків ендометрія 62 жінок з невдалими спробами ЕКЗ встановлено, що у 39 (62,9%) пацієнток ендометрій за критеріями О.І. Топчієвої і R.W. Noyes не відповідав фазі і дню менструального циклу. На 22-й день менструального циклу він мав такі особливості: у 9 (23,1%) жінок був у фазі проліферації, у 6 (15,3%) – у ранній фазі секреції, у 4 (10,3%) – у пізній фазі секреції, у 5 (12,8%) – змішаної будови, у 15 (38,5%) жінок відповідав середній фазі секреції.

У 18 (29,0%) жінок основної групи з невдалими спробами ЕКЗ під час гістологічного дослідження зразків ендометрія був констатований хронічний ендометрит, який, імовірно, має відношення до ураження рецепторного апарату циліндричного епітелію.

Хронічний запальний процес у матковій порожнині був підтверджений наявністю плазматичних клітин у циліндричному епітелії.

У жінок контрольної групи випадків хронічного запального процесу в порожнині матки не спостерігалось. Ендометрій у всіх жінок відповідав середній фазі секреції.

У 28 (45,2 %) жінок основної групи рецепторний апарат ендометрія був з помірною, а у 19 (30,6 %) – з вираженою експресією ПГ-рецепторів у стромі і епітелії залоз (рис. 1).

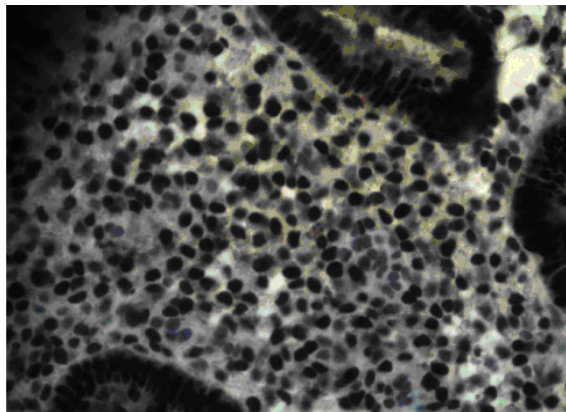


Рис. 1. Виражена експресія ПГ-рецепторів у стромі ендометрія

У 13 (20,9 %) пацієнток виявлена слабка експресія ПГ-рецепторів у стромі (рис. 2) і у 2 (3,2 %) – експресія ПГ-рецепторів в епітелії залоз відсутня.

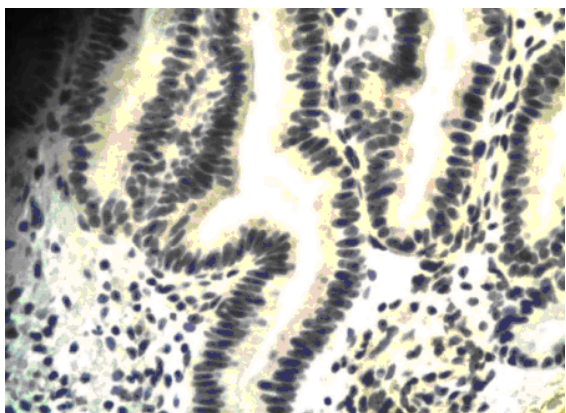


Рис. 2. Слабка експресія ПГ-рецепторів у стромі ендометрія

Слабка експресія  $\alpha$ -ЕД-рецепторів у циліндричному епітелії (рис. 3) на 21–23-й дні менструального циклу була виявлена у переважної більшості пацієнток основної групи – 51 (82,3 %).

Дані щодо ступеня вираженості експресії естрогенових і прогестеронових рецепторів у залозистому шарі і стромі ендометрія у обстежених пацієнток подано в таблиці.

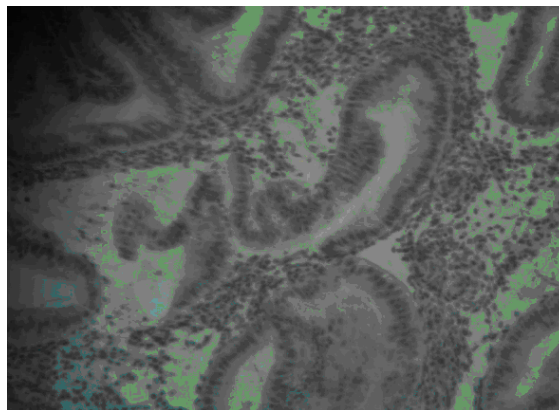


Рис. 3. Слабка експресія  $\alpha$ -ЕД-рецепторів у залозистому шарі ендометрія

Загальною тенденцією у пацієнток з невдалими спробами ЕКЗ було те, що експресія стероїдних  $\alpha$ -ЕД- і ПГ-рецепторів у залозах пацієнток без хронічного ендометриту була достовірно вище, ніж у жінок контрольної групи ( $p < 0,001$ ), тоді як продукція  $\alpha$ -ЕД-рецепторів у стромі жінок без хронічного запального процесу достовірно не відрізнялась від такої у контролі, а експресія ПГ-рецепторів була зниженою ( $p > 0,05$ ).

У пацієнток 1-ї підгрупи з наявністю хронічного ендометриту експресія стероїдних  $\alpha$ -ЕД- і ПГ-рецепторів у залозах була достовірно вище, ніж у контрольній групі, і становила ( $368,3 \pm 44,1$ ) % ( $p < 0,001$ ) і ( $288,5 \pm 24,6$ ) % ( $p < 0,01$ ) відповідно.

Продукція  $\alpha$ -ЕД-рецепторів у стромі була значно знижена ( $54,7 \pm 6,9$ ) % і достовірно відрізнялась від такої в контролі ( $p < 0,01$ ).

Експресія ПГ-рецепторів була також достовірно низькою ( $88,6 \pm 7,7$ ) % в порівнянні з показником у жінок контрольної групи – ( $128,6 \pm 1,5$ ) % ( $p < 0,05$ ).

У залозах ендометрія при невдалих спробах ЕКЗ середній показник експресії  $\alpha$ -ЕД-рецепторів у залозистому шарі в пацієнток 2-ї підгрупи був вираженого ступеня і становив ( $507,6 \pm 38,4$ ) % ( $p < 0,001$ ). Експресія ПР-рецепторів у жінок цієї ж підгрупи була також вираженою і становила ( $372,1 \pm 33,1$ ) % ( $p < 0,001$ ).

Реєструвалося зниження експресії ПГ-рецепторів у стромі ендометрія у пацієнток 2-ї підгрупи до ( $99,6 \pm 9,2$ ) % ( $p < 0,05$ ) у порівнянні з контролем – ( $128,6 \pm 1,5$ ) % на тлі незначного підвищення імунореактивності ре-

Ступінь вираженості експресії стероїдних рецепторів у залозистому шарі і стромі ендометрія у обстежених пацієнток, (M±m) %

Рецептори	Групи обстежених пацієнток		
	основна (n=62)		контрольна (n=30)
	1-ша підгрупа (n=18)	2-га підгрупа (n=44)	
<i>Залозистий шар</i>			
ПГ-рецептори	288,5±24,6*	372,1±33,1 <sup>@</sup>	152,3±4,7
α-ЕД-рецептори	368,3±44,1 <sup>@</sup>	507,6±38,4 <sup>@</sup>	146,5±6,9
<i>Строма</i>			
ПГ-рецептори	88,6±7,7*	99,6±9,2*	128,6±1,5
α-ЕД-рецептори	54,7±6,9 <sup>#</sup>	70,2±4,2	88,8±3,7

Примітка. Статистично значуща різниця вихідних показників з контролем: \* p<0,001; # p<0,01; @ p<0,05.

цепторів до α-ЕД-рецепторів у жінок даної групи – до (70,2±4,2) % (p>0,05).

Для кожної хворої була характерна індивідуальна експресія стероїдних рецепторів. У пацієнток з хронічним ендометритом відсоток α-ЕД-рецепторів у залозах відрізнявся від аналогічних показників жінок контрольної групи і варіював від 101,3 до 800,0; ПГ-рецепторів – від 50,2 до 401,8; а у стромі ендометрія – відповідно від 42, 8 до 145,9 і від 8,5 до 99,9.

При морфологічному дослідженні зіскрібків з маткової порожнини пацієнток контрольної групи у стромі судин хоріальних ворсин виявлені еритроцити плоду, що свідчило про вагітність, що розвивається, перед проведенням штучного абортів. Покривний епітелій був з двома шарами клітин – поверхневий шар синцитіотрофобласта з безперервним або переривчастим шаром клітин цитотрофобласта. В усіх жінок була в наявності перша хвиля інвазії трофобласта, що відповідає терміну 7–9 тижнів вагітності. Спостерігалася інтенсивна інвазія інтерстиціального трофобласта, його судинного аналога, майже до облітерації просвітів дрібних судин, переважно в децидуальній оболонці.

При вивченні зіскрібків з порожнини матки у пацієнток з тромбофілією після невдалих спроб ЕКЗ велика частина ворсин практично не мала судин, відмічався виражений набряк, в окремих випадках – фіброз стромі. Практично в усіх препаратах ворсини ендометрія мали ембріональний тип будови. Більшість ворсин були стоншені, з деструкцією покривного епітелію.

У тих препаратах, у яких був відсутній синцитіотрофобласт, була виявлена слабка

гіперплазія цитотрофобласта з прилеглим фібриноідом.

Порушення місцевого гемостазу визначалося у вигляді тромбозу вен, свіжих і старих гематом у децидуальній оболонці, що підтверджує системний характер гемореологічних порушень при тромбофілії.

#### Висновки

1. У пацієнток з тромбофілією і невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі в період передбачуваного «вікна імплантації» спостерігаються зміни експресії рецепторів стероїдних гормонів в ендометрії: продукція α-ЕД та ПГ-рецепторів у залозах підвищується, тоді як у стромі достовірно знижується.

2. Перед екстракорпоральним заплідненням необхідно проводити дослідження зіскрібків з маткової порожнини на наявність хронічного ендометриту і вогнищ запалення, розвиток яких викликає прогресуючий перебіг тромбофілії.

3. У жінок з тромбофілією і невдалими спробами екстракорпорального запліднення в анамнезі в ендометрії спостерігаються морфологічні прояви у вигляді пошкодження ендотелію судин і його синцитіотрофобласта, роз'єднання цито- і синцитіотрофобласта, дефекти хоріальних ворсин з затримкою децидуалізації стромі ендометрія.

4. Тромбофілія є фактором, що призводить до зміни морфологічної структури ендометрія, а це, у свою чергу, до невдалих спроб екстракорпорального запліднення.

5. Перед проведенням екстракорпорального запліднення пацієнткам з невдалими спробами допоміжних репродуктивних техно-

логій в анамнезі доцільно оцінювати стероїдну рецептивність ендометрія і його мор-

фологічну структуру в період «вікна імплантації» і здійснювати відповідну корекцію.

### Список літератури

1. *Охтырская Т. А.* Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения у пациенток с риском развития тромбофилии : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Т. А. Охтырская. – М. : б/и, 2011. – 25 с.
2. *Пилипенко М. А.* Значение тромбофилии в формировании ранних эмбрионических потерь при проведении экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / М. А. Пилипенко. – Омск, 2009. – 22 с.
3. *Cheng J. G.* Control of uterine receptivity and embryo implantation by steroid hormone regulation of LIF production and LIF receptor activity: towards a molecular understanding of the window of implantation / J. G. Cheng, C. I. Rodriguez, C. L. Stewart // *Rev. Endocrinol. Metabol. Dis.* – 2002. – V. 3, № 2. – P. 119–126.
4. Recurrent implantation failure: definition and management / C. Coughlan, W. Ledger, Q. Wang [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2014. – V. 28, № 1. – P. 14–38.
5. In-vitro model systems for the study of human embryo-endometrium interactions / C. H. Weimar, E. D. Post Uiterweer, G. Teklenburg [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2013. – V. 27, № 5. – P. 461–476.
6. The association between poor ovarian response and thrombophilia in assisted reproduction / J. S. Younis, M. Ben-Ami, I. Izhaki [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2013. – V. 166, № 1. – P. 65–69.
7. Folate-metabolizing gene variants and pregnancy outcome of IVF / M. Laanpere, S. Altmae, T. Kaart [et al.] // *Reprod. Biomed. Online.* – 2011. – V. 22, № 6. – P. 603–614.
8. *Penzias A. S.* Recurrent IVF failure: other factors / A. S. Penzias // *Fertil. Steril.* – 2012. – V. 97, № 5. – P. 1033–1038.
9. A multicentre reliability of steroid receptor immunocytochemical assay quantification / R. A. McClelland, D. Wiilson, R. Leake [et al.] // *Europ. J. Cancer.* – 1991. – V. 27. – P. 711–715.
10. *Бессмертная В. С.* Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия при бесплодии : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.15 «Патологическая анатомия» / В. С. Бессмертная. – М. : Б. и., 2009. – 28 с.

### *Д.Ш. Таравнех*

#### **ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ТРОМБОФИЛИЕЙ И НЕУДАЧНЫМИ ПОПЫТКАМИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ В АНАМНЕЗЕ**

Проведено обстеження особливостей структури та функції ендометрія у 62 пацієнток з тромбофілією та невдачними спробами екстракорпорального оплодотворення в анамнезі, вошедших в основную группу, и у 30 здоровых женщин, которые составили контрольную группу. Для определения состояния эндометрия у всех женщин основной группы после неудачных попыток экстракорпорального оплодотворения проводили забор ткани при помощи пайпель-биопсии. Исследовали морфологическую структуру эндометрия и экспрессию рецепторов стероидных гормонов в железах и строме эндометрия. У пациенток основной группы в период предполагаемого «окна имплантации» наблюдаются изменения экспрессии рецепторов стероидных гормонов в эндометрии: продукция  $\alpha$ -ЭД и ПГ-рецепторов в железах повышается, в строме достоверно снижается. Показано, что тромбофилия является фактором, приводящим к изменению морфологической структуры эндометрия, а это, в свою очередь, к неудачным попыткам экстракорпорального оплодотворения.

**Ключевые слова:** тромбофилия, экстракорпоральное оплодотворение, морфологическая структура эндометрия, стероидные рецепторы.

*D.Sh. Tarawneh*

**CHARACTERISTICS OF STRUCTURE AND FUNCTION OF ENDOMETRIUM IN PATIENTS WITH THROMBOPHILIA AND UNSUCCESSFUL IVF ATTEMPTS IN THE ANAMNESIS**

The examination of the structure and features of endometrial function in 62 patients with thrombophilia and failed IVF attempts in history, that the main group, and 30 healthy women of control group. To determine the condition of the endometrium in all women of the main group after unsuccessful IVF attempts was made fabric fence using paypel biopsy. Investigation of morphological structure of endometrium and expression of steroid hormones receptors in the endometrial glands and stroma. We observed the patients of the main group in the period of the intended implantation window. The changes observed in the expression of steroid hormone receptors in the endometrium: the production of  $\alpha$ -ED and GHG-receptors in the glands increases and in the stroma was significantly reduced. It is shown, that the thrombophilia is a factor contributing to the change in the morphological structure of the endometrium, leading to unsuccessful attempts at IVF.

**Keywords:** *thrombophilia, IVF, morphological structure of endometrium, steroid receptors.*

*Поступила 14.09.15*

## ЗАГАЛЬНА ХІРУРГІЯ

УДК 616-073.082.4-001.45

*Р.Н. Михайлуков, В.В. Негодуйко\*, С.Н. Ромаев**Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины  
\*Военно-медицинский клинический центр Северного региона МО Украины, г. Харьков***ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПОСОБА ИНТРАВУЛЬНАРНОЙ  
УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ВИЗУАЛИЗАЦИИ РАНЕВОГО КАНАЛА  
ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ОГНЕСТРЕЛЬНЫХ РАН**

В статье проанализированы результаты практического применения нового способа ультразвуковой визуализации раневого канала при огнестрельных ранах. Дано описание технологии, применяемой аппаратуры и наблюдаемых визуальных эффектов. Выполнены обоснование применения способа и трактовка наблюдаемых эффектов. Использование нового способа ультразвуковой визуализации раневого канала дает возможность улучшить результаты ультразвуковой диагностики у пострадавших с огнестрельными ранами.

**Ключевые слова:** ультразвуковая визуализация, раневой канал, инородные тела, огнестрельные раны.

Диагностика и лечение огнестрельных ран являются одной из важнейших и перспективных задач современной общей, неотложной и военно-полевой хирургии. Участвовавшие случаи огнестрельных ранений, связанные с криминализацией общества, увеличением количества нелегального огнестрельного оружия, а в последнее время с проведением антитеррористической операции на Юго-Востоке Украины увеличивают актуальность этой проблемы.

Выделяют следующие особенности современной боевой хирургической травмы: увеличение количества осколочных ранений; большой удельный вес множественных и сочетанных повреждений, составляющий от 25 до 62 %; повышение значения взрывной волны как одного из поражающих факторов; около 60 % всех ранений приходится на конечности [1].

В настоящее время выделяют следующие особенности современного огнестрельного оружия: увеличение начальной скорости

пуль, увеличение огневой мощи, скорострельности, повышение мощности взрывов снарядов, мин и бомб, использование боеприпасов объемного взрыва, увеличение мощности взрывов [2].

Диагностика повреждений и ревизия раневого канала являются одной из необходимых и сложных задач при обследовании ран. Особую актуальность такой вопрос приобретает при лечении огнестрельных ран сложных конфигураций, характеризующихся наличием длинного асимметричного раневого канала сложной конфигурации и скрытых полостей и инородных тел в нем.

В связи с этим характерными особенностями современных огнестрельных ран являются:

- большие объемы повреждений;
- увеличение степени разрушения анатомических структур организма;
- образование дефекта ткани по ходу раневого канала, всегда индивидуального по локализации, длине, ширине и направлению;

© Р.Н. Михайлуков, В.В. Негодуйко, С.Н. Ромаев, 2015

- наличие зоны некротизированной ткани вокруг раневого канала;

- развитие расстройств кровообращения и питания в тканях, граничащих с зоной ранения;

- загрязнение раны микроорганизмами;
- выраженная общая реакция организма на ранение;

- неравномерность протяженности поврежденных и омертвевших тканей в различных участках стенки раневого канала;

- сложные контуры раневого канала;
- возможное наличие в раневом канале или в околораневых тканях инородных тел.

Комплексное общее обследование пациентов с огнестрельными ранениями и исследование зоны повреждений являются важными диагностическими звеньями.

Основные задачи обследования пострадавших при огнестрельных ранениях заключаются в объективизации нескольких составляющих при огнестрельных ранениях:

- объема и характера повреждений, вызванных огнестрельным ранящим объектом (телом);

- степени выраженности компенсаторной общей и местной реакции организма на травму;

- локального статуса раневого процесса;
- общего состояния организма пострадавшего.

Предпринимаются попытки использования практически всех диагностических методов, имеющихся в арсенале современного врача, для исследования огнестрельных ран: видеоэндоскопии [3], ультразвуковых исследований [4], магнитно-резонансной томографии [5], спиральной компьютерной томографии [6], вольнографии [7], вольноманометрии [8], термометрии [9] и других [10] методов исследования ран.

Одним из распространенных методов, прочно вошедших в диагностический арсенал современного врача, является ультразвуковое исследование.

Впервые практическое применение ультразвука в исследовательских целях началось военными. Так, в 1916 году на подводных лодках для обнаружения кораблей противника стали устанавливать ультразвуковые эхолоты. В 30-х годах XX века создают специальные ультразвуковые дефектоскопы для

техники и промышленности (обнаружение скрытых дефектов в металлических изделиях, бетонных блоках и т. п.), послужившие впоследствии прототипами медицинских диагностических аппаратов. С их помощью и были проведены отдельные попытки получения ультразвуковой информации о состоянии внутренних органов человека.

В середине 50-х годов начинается успешное применение ультразвукового диагностического метода в офтальмологии, публикуются первые работы по диагностике опухолей молочной железы [11].

В настоящее время метод ультразвукового исследования широко используется в современной медицине и хирургии для визуализации анатомических образований, оценки их функций и выявления инородных тел. Традиционно ультразвуковое исследование выполняют чрескожно с помощью линейных, конвексных или секторных датчиков. Кроме того, ультразвуковые исследования рядом расположенных анатомических структур выполняют с помощью эндоскопических и интравидеальных датчиков [12].

Стремление повысить информативность стандартного ультразвукового исследования, применяемого в ходе обследования пострадавших с огнестрельными ранениями мягких тканей при максимальном использовании имеющегося в наличии парка ультразвуковой аппаратуры, привело к разработке нового способа интравидеальной ультразвуковой визуализации раневого канала и инородных тел [13], в настоящее время активно применяемого в Военно-медицинском клиническом центре Северного региона (ВМКЦ СР).

Цель настоящего исследования – проанализировать собственный опыт применения нового способа ультразвуковой визуализации раневого канала и инородных тел, оценить эффективность, достоверность и перспективность использования способа при обследовании пострадавших с огнестрельными ранениями.

**Материал и методы.** Способ интравидеальной ультразвуковой визуализации был применен при комплексном обследовании 43 (100 %) раненых с огнестрельными ранами мягких тканей различной локализации. Все пострадавшие – лица мужского пола. Возраст раненых составлял от 26 до 52 лет. В 29

(67,44 %) наблюдениях имели место осколочные ранения, в 8 (18,61 %) – пулевые, у 6 (13,95 %) мужчин – минно-взрывная травма.

По характеру ранения обследованные были распределены следующим образом: у 16 (37,21 %) – сквозные ранения, у 27 (62,79 %) – слепые. В 28 (65,12 %) случаях имели место множественные ранения, в 15 (34,88 %) – единичные; в 9 (20,93 %) – сочетанные, в 1 (2,32 %) случае вследствие ранения сигнальной ракетой наблюдалось комбинированное поражение мягких тканей.

До поступления на этап оказания специализированной медицинской помощи в клинику торакоабдоминальной хирургии ВМКЦ СР всем наблюдаемым ранее в условиях центральных районных больниц и мобильных госпиталей в зоне проведения антитеррористической операции была выполнена первичная хирургическая обработка огнестрельных ран. При первичном и последующих обследованиях раненых после проведения общего и локального осмотра в ходе ревизии ран дополнительно в диагностических целях был использован предложенный нами способ интравульнарной ультразвуковой визуализации раневого канала [13].

Данное исследование выполняли следующим образом. После предварительного местного обезболивания с соблюдением правил асептики в раневую канал через входное или выходное отверстие вводили 2,0 мл стерильного физиологического (0,9 %) раствора NaCl и проводили ультразвуковое исследование раневого канала микроконвексным универсальным внутрисполостным ультразвуковым датчиком путем постепенного перемещения датчика по раневому каналу с изменением угла наклона его оси относительно исследуемой поверхности и кругового вращения датчика вокруг стенок раневого канала. Затем под ультразвуковым контролем по предлагаемому способу при необходимости осуществляли хирургическую обработку раневого канала, удаление инородных тел, пункцию, санацию и дренирование жидкостных образований.

**Результаты и их обсуждение.** В результате дополнительного применения предлагаемого способа были диагностированы инородные тела в 17 (39,53 %) случаях: в 13 (30,23 %) случаях – металлические (осколки

и пули), в 4 (9,3 %) – неметаллические. Были выявлены дополнительные раневые каналы в 4 (9,3 %) случаях.

Под контролем, осуществляемым с помощью ультразвуковой визуализации, выполнено удаление инородных тел с последующим контролем адекватности удаления у 11 (25,58 %) раненых.

Под контролем предлагаемым способом были выполнены пункция, санация и дренирование жидкостных образований в 9 (20,93 %) случаях. С помощью способа в 8 (18,6 %) наблюдениях осуществлен топографический контроль расположения инородных тел, в 3 (6,98 %) – интравульнарных дренирующих систем в глубоких раневых каналах, в 5 (11,62 %) – дренажей.

**Представлены следующие клинические наблюдения.**

**Клинический пример 1.** Раненый Г., 23 лет, доставлен в ВМКЦ СР санитарным транспортом ВМКЦ СР 18.02.15 в 18.30.

Жалобы на ноющие боли в области раны грудной клетки. По словам раненого около 20 часов назад попал под минометный обстрел при выполнении задач антитеррористической операции.

Диагноз при поступлении: огнестрельное осколочное слепое ранение мягких тканей грудной клетки. Ушиб мягких тканей грудной клетки. Раненый госпитализирован в хирургическое отделение клиники торакоабдоминальной хирургии ВМКЦ СР. При осмотре в области задней поверхности грудной клетки справа определяется рана с неровными краями размером 6,5×3,5 см. При рентгенографии грудной клетки в двух проекциях (комплекс рентгеновский диагностический КРД-50 «INDIASCOP-01» (ООО «Квант») в области задней поверхности грудной клетки справа определяются 2 инородных тела неправильной формы с неровными краями размером 0,7×0,7 и 0,5×0,7 см. Ориентировочная глубина расположения инородных тел, по данным рентгенографического исследования, от 2,5 до 3,0 см, костно-деструктивных изменений не выявлено. При ультразвуковом исследовании мягких тканей грудной клетки (прибор ультразвуковой сканирующий «Voluson E6» (General Electric), датчик конвексный 4С-D, 2,0–5,0 МГц) лоцируются 2 инородных тела размером 0,7×0,7 и 0,7×0,6 см высокой

ультразвуковой плотности с трактом дистального усиления за ними. Ориентировочная глубина расположения инородных тел, по данным рентгенографического исследования, от 1,5 до 2,0 см, с помощью ультразвуковой локации выполнена разметка на коже с определением проекции расположения инородных тел на кожу.

Раненый оперирован под местным обезболиванием (раствор новокаина 0,5 % – 150,0 мл), выполнена первичная хирургическая обработка раны, удалено 1 инородное тело размером 0,8×0,7×0,3 см. При мануальной и инструментальной ревизии раневого канала 2-е инородное тело в ожидаемой зоне не определяется. В зоне проекции 2-го инородного тела, указанного по данным рентгенографического исследования и УЗИ, оно также не определяется. После первичной хирургической обработки наложена повязка «V.A.C.® GranuFoam™ Dressing Medium» и подключена к аппарату отрицательного давления «Acti V.A.C.», рабочее давление 125 мм, режим прерывистый. Через 5 суток при плановой смене повязки «V.A.C.® GranuFoam™ Dressing Medium» под местным обезболиванием с соблюдением требований асептики в раневой канал введено 2,0 мл стерильного физиологического (0,9 %) раствора NaCl и выполнена ультразвуковая визуализация раневого канала и инородных тел (прибор ультразвуковой сканирующий «Voluson E6» General Electric) датчиком микроконвексным универсальным внутрисполостным IC5-9-D, 4,0–9,0 МГц) следующим образом. В раневой канал введен ультразвуковой датчик и проведено ультразвуковое исследование раневого канала путем постепенного перемещения датчика по раневому каналу с изменением угла наклона его оси относительно исследуемой поверхности и кругового вращения датчика вокруг стенок раневого канала. Визуализировано инородное тело размером 0,5×0,5 см, и выявлена его четкая локализация с помощью способа ультразвуковой визуализации раневого канала и инородных тел.

Под контролем способом ультразвуковой визуализации раневого канала и инородных тел под местным обезболиванием (раствор новокаина 0,5 % – 60,0 мл) извлечено инородное тело в виде металлического осколка неправильной формы с острыми краями 0,7×

0,5×0,3 см, который был частично «завернут» в фрагмент текстиля в виде заплетенных нитей размером 0,5×0,6 см. Обнаруженная глубина расположения инородного тела – 4,0 см.

Проведен послеоперационный контроль адекватности удаления инородного тела. Данные, полученные с помощью метода интравульнарной ультразвуковой визуализации раневого канала и инородных тел, оказались более точными по сравнению с данными рентгенологического и ультразвукового исследований.

Течение послеоперационного периода без осложнений. На 12-е сутки наложены вторичные швы. Заживление послеоперационной раны вторичным натяжением. Контрольный осмотр через 2 недели: состояние удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. Местно: в области задней поверхности грудной клетки справа визуализируется неокрепший послеоперационный рубец линейной формы размером 6,5×0,7 см, гладкий, мягкий, эластичный, легко смещается. Швы не сняты.

**Клинический пример 2.** Раненый С., 34 лет, доставлен в ВМКЦ СР волонтерами 23.01.15 в 14.30. Жалобы на ноющие боли в области раны правого бедра. По словам раненого около 15 часов назад попал под артиллерийский обстрел при выполнении задач антитеррористической операции. Диагноз при поступлении: огнестрельное осколочное слепое ранение мягких тканей правого бедра. Раненый госпитализирован в хирургическое отделение клиники торакоабдоминальной хирургии ВМКЦ СР.

При осмотре в области передней поверхности средней трети правого бедра визуализируется рана с неровными краями размером 3,0×1,2 см. При рентгенографии правой голени в двух проекциях (комплекс рентгеновский диагностический КРД-50 «INDIASCOPE-01», «ООО Квант») в области передненаружной поверхности верхней трети правого бедра определяется инородное тело высокой рентгеноконтрастности, неправильной формы с неровными контурами размером 1,2×0,5 см. Ориентировочная глубина расположения инородного тела, по данным рентгенографического исследования, – около 5,0 см, костно-деструктивных изменений не выявлено. При ультразвуковом исследовании правого бедра (прибор ультразвуковой скани-

рующий «Voluson E6», General Electric, датчик конвексный 4C-D, 2,0–5,0 МГц) лоцируется инородное тело размером 1,4×0,5 см высокой ультразвуковой плотности и траком дистального усиления за ним. Ориентировочная глубина расположения инородного тела, по данным рентгенографического исследования, – около 5,0 см. С помощью ультразвуковой локации выполнена разметка на коже с определением наиболее близкого расположения инородного тела. Больной оперирован под местным обезболиванием (раствор новокаина 0,5 % – 60,0 мл), выполнена первичная хирургическая обработка раны. При мануальной и инструментальной ревизии раневого канала обнаружено и удалено инородное тело – металлический осколок размером 1,5×0,7×0,5 см. Проведен послеоперационный контроль адекватности извлечения инородного тела. В послеоперационном периоде отмечалась отчетливая экссудация раны. На 6-е сутки после выполнения первичной хирургической обработки в связи с вялым течением раневого процесса принято решение выполнить ультразвуковое исследование предложенным нами способом. Под местным обезболиванием (раствор новокаина 0,5 % – 60,0 мл) с соблюдением правил асептики в раневой канал введено 2 мл стерильного физиологического 0,9 % раствора NaCl. Затем в раневой канал введен ультразвуковой датчик (прибор ультразвуковой сканирующий «Voluson E6», General Electric, датчик микроконвексный универсальный внутриполостной IC5-9-D, 4,0–9,0 МГц). Путем постепенного перемещения датчика по раневому каналу и кругового вращения датчика вокруг стенок раневого канала проведено ультразвуковое исследование. На глубине 5,5 см от поверхности кожи предложенным способом обнаружены ультразвуковые признаки инородного тела размером 0,5×0,7 см. При повторной хирургической обработке раны удалено инородное тело в виде фрагмента текстиля – переплетенных нитей размером 0,5×0,6×0,3 см. Дальнейшее течение раневого процесса – с положительной динамикой, рана очистилась, появились грануляции. На 6-е сутки после повторной хирургической обработки наложены вторичные швы. Заживление раны вторичным натяжением. Контрольный осмотр через 1 месяц: состояние

удовлетворительное. Жалоб не предъявляет. Местно: в области средней трети передней поверхности правого бедра визуализируется неокрепший послеоперационный рубец размером 3,5×0,3 см, гладкий, мягкий, эластичный, легко смещается.

Предложенный способ является безопасным для применения, простым для воспроизведения и использования, легко переносится пациентом, позволяет с высокой точностью измерить и достоверно оценить размеры инородных тел, размеры и конфигурации раневого канала, скрытые полости, их соотношение с анатомическими структурами, способствует более объективному топографическому ориентированию врача. Повышение точности метода возможно за счет компрессии и дополнительного введения 2,0 мл физиологического раствора (0,9 %) NaCl в раневой канал.

Предложенным способом можно оценить:

- раневой канал;
- гематомы;
- жидкостные образования, затеки и скрытые полости;
- инородные тела высокой (металлические, керамические осколки, камни, деревянные обломки, стекло) и низкой ультразвуковой плотности (фрагменты текстиля, пластиковые и пластмассовые обломки);
- дефекты и повреждения анатомических структур, органов и тканей организма;
- сосуды;
- капсула инородного тела и характеристика структуры стенки раневого канала;
- степень неоваскуляризации раны.

Возможности применения способа следующие. Данный метод позволяет не только диагностировать наличие, но и проводить контроль расположения инородных тел, раневых повязок и дренажей, контролировать полноту удаления инородных тел с высокой анатомической точностью, их соотношение, оценить степень реваскуляризации тканей в ране.

Возможно применение данного способа в качестве монометода, а также и в сочетании с другими методами в целях диагностики раневого канала, рядом расположенных анатомических образований и выявления инородных тел.

Ограничения способа: диаметр раны менее 2,0 см, что не позволяет ввести датчик в

рану и осуществлять ультразвуковое исследование предлагаемым способом.

Способ выполняется врачами-хирургами, которые имеют специализацию по ультразвуковой диагностике, либо совместно врачами ультразвуковой диагностики с хирургами в связи с необходимостью предварительного адекватного обезболивания раненого и соблюдения режима асептики во время исследования.

Осложнений, побочных реакций и негативных явлений в результате применения метода не выявлено. Непосредственные и отдаленные результаты применения предложенного способа хорошие.

Представленные наблюдения свидетельствуют о том, что использование способа ультразвуковой визуализации раневого канала и инородных тел позволяет улучшить интраоперационную топическую диагностику и местную визуализацию, проводить оперативные вмешательства и контроль выполнения оперативного вмешательства.

#### **Выводы**

1. Способ ультразвуковой визуализации раневого канала является простым и доступным, позволяющим расширить достоверность данных, получаемых при ультразву-

ковом исследовании, и повысить общую информативность ультразвукового исследования.

2. Применение способа ультразвуковой визуализации раневого канала позволяет улучшить качество ультразвуковой визуализации и получить более объективную информацию о характере изменений в тканях, топографии раневого канала, гематом, инородных тел, оценить степень васкуляризации околораневых тканей.

3. Способ рекомендуется для широкого клинического применения при диагностике и хирургическом лечении огнестрельных ран мягких тканей.

4. Возможно применение способа интраоперационно для улучшения визуализации и топической локализации при удалении инородных тел. Способ позволяет проводить контроль удаления инородных тел и санации гематом.

5. Необходимы дальнейшая наработка опыта применения способа ультразвукового исследования раневого канала, разработка алгоритма его применения и внедрение способа на этапах оказания квалифицированной и специализированной хирургической помощи.

#### **Список литературы**

1. Савченко В. И. Особенности ранений современным огнестрельным оружием / В. И. Савченко // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 13–17.
2. Военно-полевая хирургия : учебник / [Жидков С. А., Шнитко С. Н., Алексеев С. А. и др.]; под ред. С. А. Жидкова, С. Н. Шнитко. – Минск : БГМУ, 2008. – 350 с.
3. Эндоскопическая ассистирующая техника в хирургическом лечении огнестрельных пулевых проникающих ранений черепа и головного мозга / А. Г. Данчин, А. А. Данчин, А. В. Печиборщ, А. А. Яворский // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 5–12.
4. Патент 99591 Україна, МПК А61В 17/22 (2006.01). Спосіб ультразвукової навігації при видаленні вогнепальних осколків з м'яких тканин / Орловський В. О., Сергійчук О. Л., Конох С. А., Салюк О. В., Антонюк Є. С., Петрушенко В. В., Дехтяр О. М., Верба А. В., Коваль І. М., Дусик А. В.; заявник і патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – № у 2015 00098 ; заявл. 06.01.15 ; опубл. 10.06.15, Бюл. № 11.
5. Ульянова В. А. Магнитно-резонансная томография в диагностике огнестрельных ранений позвоночника / В. А. Ульянова // Медицинская визуализация. – 2015. – № 3. – С. 10–16.
6. Gunshot wounds of abdomen: evaluation of stable patients with triple contrast helical CT / F. Munera, C. Morales, J. A. Soto [et al.] // Journal of Radiology. – 2004. – V. 231, № 2. – P. 399–405.
7. Козлов И. З. Повреждения живота / И. З. Козлов, С. З. Горшков, В. С. Волков. – М. : Медицина, 1988. – С. 21–23.
8. Корабельников А. И. Ранение живота мирного времени с повреждением тонкой кишки (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.27 «Хирургия» / А. И. Корабельников. – М., 1989. – 26 с.

9. Локальная термометрия как дополнительный метод оценки регенерации ран кожи челюстно-лицевой области / Н. В. Павлова, Е. А. Харитоновна, В. Г. Шестакова, Л. А. Курбатова // Морфология. – 2008. – № 5. – С. 86.

10. Ранения и травмы живота : доклад // Эндовидеохирургия в условиях многопрофильного стационара : междунар. науч.-практ конф. [Электронный ресурс]. – Режим доступа к статье : <http://surgeryzone.net/info/info-hirurgia/doklad-raneniya-i-travmy-zhivota.html>.

11. Woo J. A short history of the development of ultrasound in obstetrics and gynecology. [Электронный ресурс] / J. Woo. – Режим доступа к статье : <http://www.ob-ultrasound.net/history1.html>.

12. Осипов Л. В. Ультразвуковые диагностические приборы / Л. В. Осипов. – М. : Видар, 2010. – 233 с.

13. Патент на корисну модель 100913 Україна, МПК (2015.01) А61В 8/00 С01 D 3/04 (2006.01). Спосіб ультразвукової візуалізації ранового каналу та сторонніх тіл / Михайлу-сов Р. М., Негодуйко В. В. – Заявл. 23.03.15 ; опубл. 10.08.15, Бюл. № 15.

*Р. М. Михайлусов, В. В. Негодуйко, С. М. Ромаєв*

#### **ВИКОРИСТАННЯ СПОСОБУ ІНТРАВУЛЬНАРНОЇ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ РАНОВОГО КАНАЛУ ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ ВОГНЕПАЛЬНИХ РАН**

У статті проаналізовано результати практичного застосування нового способу ультразвукової візуалізації ранового каналу при вогнепальних ранах. Дано опис технології, апаратури, що використовується, та візуальних ефектів, що спостерігаються. Виконано обґрунтування застосування способу і трактування спостережуваних ефектів. Використання нового способу ультразвукової візуалізації ранового каналу дає можливість поліпшити результати ультразвукової діагностики у постраждалих з вогнепальними ранами.

**Ключові слова:** *ультразвукова візуалізація, рановий канал, сторонні тіла, вогнепальні рани.*

*R.N. Mikhaylusov, V.V. Negoduyko, S.N. Romaev*

#### **USING OF THE METHOD OF ULTRASOUND IMAGING INTRAWOUND CHANNEL IN THE INVESTIGATION OF GUNSHOT WOUNDS**

The results of the practical application of a new method of ultrasound imaging of the wound channel in gunshot wounds analyzed in the article. The description of the technology, the equipment used, the observed visual effects. The justifications of the method and interpretation of the observed effects. Using the new method of ultrasound imaging of the wound channel makes it possible to improve the results of ultrasound diagnosis in patients with gunshot wounds.

**Keywords:** *ultrasound imaging, wound channel, foreign bodies, gunshot wounds.*

*Поступила 21.10.15*

## ОНКОЛОГІЯ

УДК 616-006.5/.6+618.146-006]-079.4-091.8

*Е.А. Ключко**Харьковская медицинская академия последипломного образования***ОЦЕНКА МЕТОДА СОНОЭЛАСТОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ ПРИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ**

Оценена возможность использования метода соноэластографии в диагностике рака шейки матки (РШМ) и применения этого метода для определения степени распространенности опухолевого процесса и контроля эффективности лечения. Было обследовано 30 пациенток с диагнозом РШМ. Все обследованные при проведении соноэластографии имели коэффициент жесткости шейки матки выше 4, что дает основание делать вывод о злокачественном изменении ткани. Наиболее весомым в определении стадии процесса является оценка степени распространения опухоли. Измерение коэффициента жесткости парацервикальной клетчатки при стадиях T2A позволило определить опухолевую инфильтрацию парацервикальной клетчатки и установить стадию процесса. При проведении эластографии малого таза определена возможность контроля эффективности предоперационной химиолучевой терапии у больных с местно-распространенным РШМ.

**Ключевые слова:** рак шейки матки, лучевая диагностика, васкуляризация.

Рак шейки матки (РШМ) является единственным из онкогинекологических заболеваний, стадия которого в настоящее время определяется только клинически. Относительно новым методом, применяемым в диагностике РШМ, является трехмерная сонография, с помощью которой при добавлении цветового или энергетического доплеровского картирования может быть оценено состояние кровотока в опухоли. При этом в отличие от двухмерной доплеровской сонографии при трехмерной визуализируется васкуляризация всей опухоли [1].

Согласно клинической классификации РШМ по методике FIGO, критерием IIВ стадии является опухолевая инфильтрация параметриев, не достигающих стенок таза. При этом дифференцировать истинную природу инфильтрата (опухолевый или воспалительный) является важной задачей. Разными учеными при проведении хирургического лечения РШМ IIВ стадии доказано,

что вовлечение параметриев было выявлено в 21–55 % случаев [2]. Несовпадение клинической и хирургической стадий связано с невозможностью бимануально при осмотре отличить опухолевую инфильтрацию в параметриях от воспалительных изменений, эндометриоза, спаечного процесса и неправильной формы опухоли шейки матки [3–6].

Цель исследования – оценка возможности использования метода соноэластографии в диагностике РШМ и применение этого метода для определения степени распространенности опухолевого процесса и контроля эффективности лечения.

**Материал и методы.** Данное исследование проведено в Харьковском областном клиническом онкологическом центре в период с 2013 по 2015 год. Было обследовано 30 пациенток с диагнозом РШМ. Возраст женщин составил от 25 до 56 лет. Исследования проводили с помощью ультразвукового сканера HI VISION Avius Hitachi (Япония).

© Е.А. Ключко, 2015

Определяли коэффициенты жесткости, характерные для неизменной ткани (от 1 до 3), пограничных изменений (3–4) и для плотной ткани, злокачественных изменений (от 4 и выше). Технически осмотр проводили в двух проекциях: продольно и поперечно, расположение датчика строго вертикально. Эластограммы оценивали по компьютеризированной цветовой шкале, где степень жесткости соответствовала определенному цвету (мягкие ткани – красные или зеленые, жесткие – синие), а также по стандартной шкале жесткости, которая разработана применительно к исследуемому органу. Оценивали параметры эластографии: степень сжимаемости тканей, наличие стабильных при сканировании в режиме реального времени участков высокой или низкой плотности. При проведении исследования использовали классификацию эластографических изображений, адаптированную для гинекологической патологии (рис. 1).

матки с придатками по Вертгейму (III тип) или расширенной экстирпации матки с придатками по Бохману (II тип). Соноэластография проведена у 30 пациенток до начала лечения и у 9 больных повторно, после химиолучевой терапии.

**Результаты.** По данным результатов соноэластографии у всех больных с диагнозом РШМ до начала лечения коэффициент жесткости при исследовании шейки матки имел высокие показатели (от 4 и больше).

Эластограммы неизменной шейки матки и РШМ представлены на рис. 2, 3.

С помощью метода соноэластографии у 5 больных была определена граница инфильтрации парацервикальной клетчатки (от 5 до 18 мм, темно-синее картирование), рис. 4. Этим больным до лечения установлена T2a стадия и на первом этапе проведена неoadъювантная химиолучевая терапия с последующей расширенной экстирпацией матки с при-

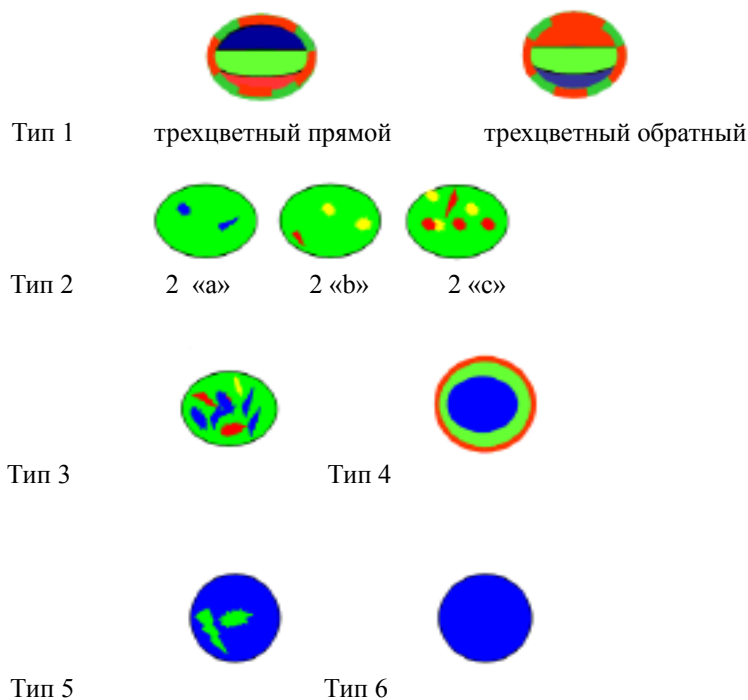


Рис. 1. Классификация эластографических изображений, адаптированная для гинекологической патологии

У всех больных гистологически установлен РШМ IB–II (IIA, IIB) стадии.

На первом этапе лечения проведена неoadъювантная лучевая или химиолучевая терапия с последующим хирургическим лечением в объеме расширенной экстирпации

датками по Вертгейму. После проведения радикальной операции сделаны выводы о совпадении клинической и хирургической стадий.

В результате проведения 15 больным соноэластографии лимфатических узлов малого таза установлено, что у 14 женщин коэффи-

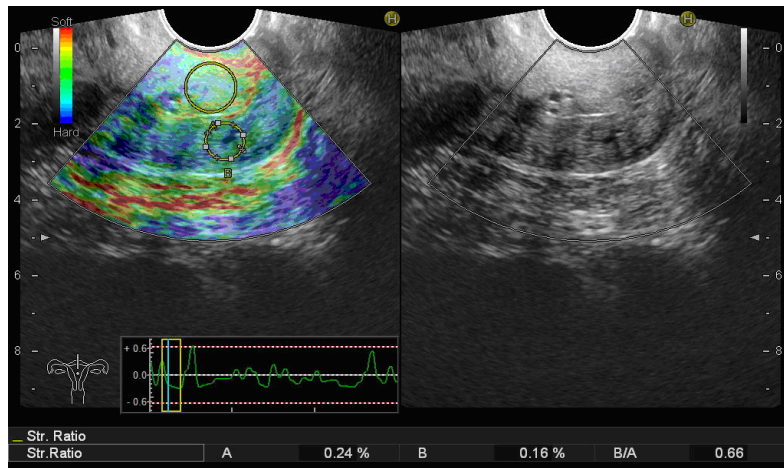


Рис. 2. Неизменная шейка матки, коэффициент жесткости 0,66

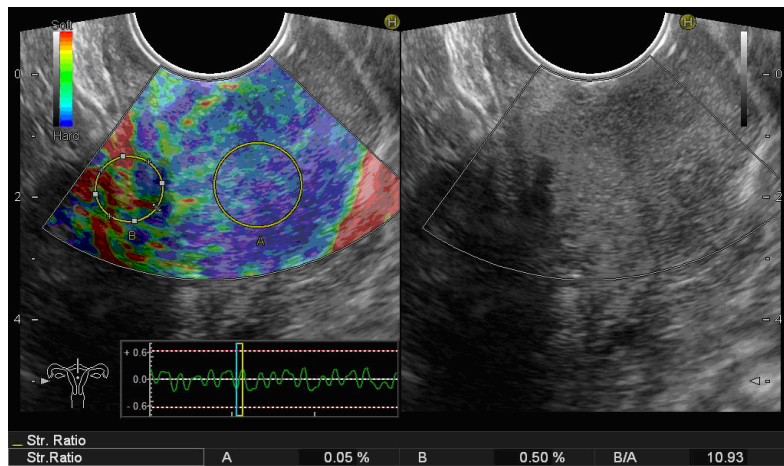


Рис. 3. РШМ, коэффициент жесткости 10,93

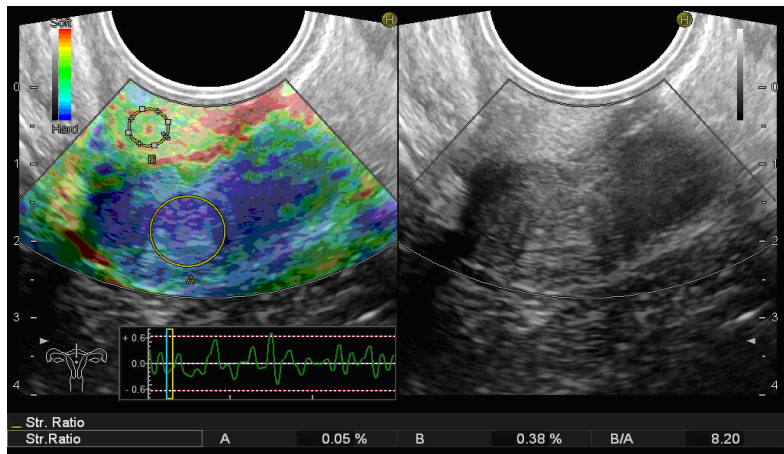


Рис. 4. РШМ, T2aN0M0, инфильтрация парацервикальной клетчатки 14 мм

циент жесткости составил  $\leq 3$ , у 1 больной – в 2 лимфатических узлах был  $>5$  (рис. 5), что дало основание сделать вывод о метастатическом изменении узла. При проведении гистологического исследования у 1 больной подтверждены метастазы в 2 лимфатических узлах.

Девяти пациенткам соноэластографию проводили дважды: впервые – до начала химиолучевого лечения (рис. 6), а второй раз – перед хирургическим лечением (рис. 7). При проведении динамической соноэластографии у данных больных коэффициент жесткости

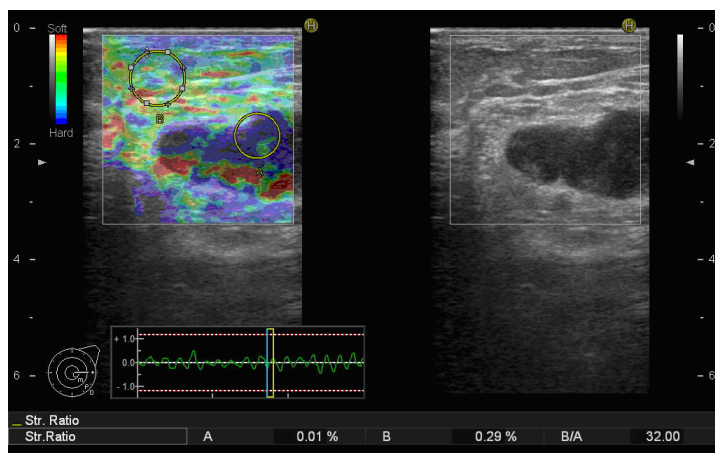


Рис. 5. РШМ, метастаз в лимфатический узел

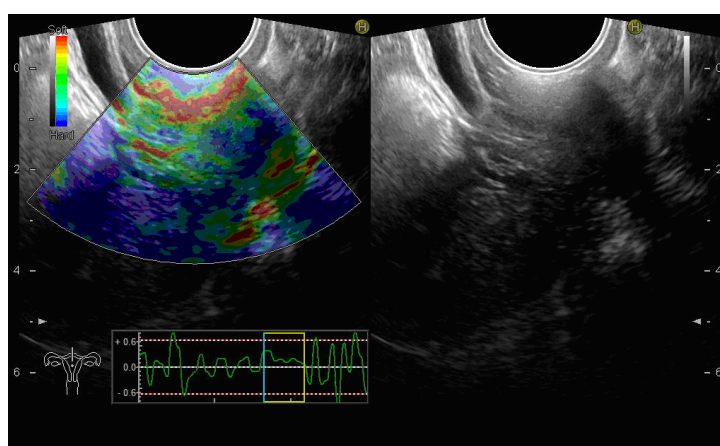


Рис. 6. РШМ, коэффициент жесткости 5,9

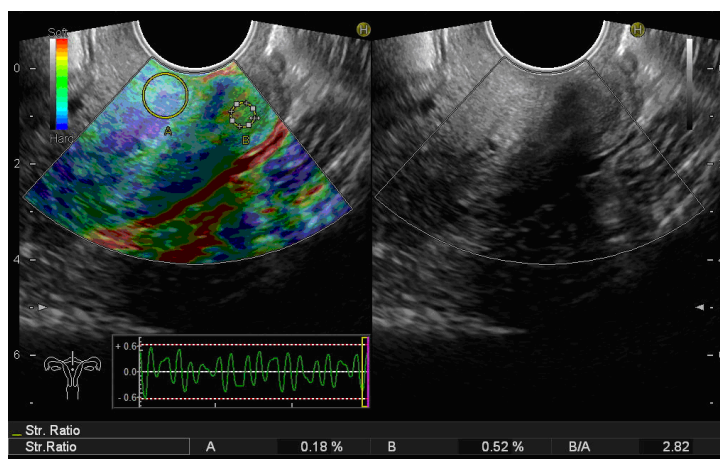


Рис. 7. РШМ, коэффициент жесткости 2,82

снижался с высоких показателей ( $\geq 4$ ) до пограничного или нормального значения ( $\leq 3$ ), что дает возможность оценивать эффективность предоперационной химиолучевой терапии.

При проведении исследований определен и недостаток метода. Учитывая разрешаю-

щую способность ультразвукового сканера, не получено убедительных данных, касающихся информативности соноэластографии в случаях перехода опухолевого процесса на своды влагалища и при выявлении местных рецидивов в культе влагалища после комплексного лечения.

По результату досліджень соноеластографії для оцінки розповсющеності РШМ визначені чутливість методу – від 77,1 до 91,4 %, специфічність – від 85,1 до 96,2 % і точність – від 80,6 до 93,5 %.

Слід відзначити, що при встановленні стадії місцево-розповсющеного РШМ складним є визначення залучення параметральної клітчатки і дослідження регіонарних лімфатических вузлів таза. По світовим стандартам ІВ2 і ІІА стадії (по системі FIGO) також відносяться до категорії місцево-розповсющеного РШМ, яка раніше включала хворих со стадіями ІІВ, ІІІВ і ІІІА [7]. Це обумовлено тим, що розміри пухли ( $\geq 4$  см в діаметрі) при ІВ2 і ІІА стадії асоціюються з потенціальним ризиком виникнення рецидивів і часто є показанням до проведення хіміолучевого лікування після неефективної неoad'ювантної хіміотерапії або після радикальної операції з несприятливими морфологічними критеріями в віддаленій пухли [3–6]. Також, за даними різних авторів, після хіміолучевого лікування залишкова пухля визначається у 49 % хворих, метастази в лімфатическі вузли – у 25 % [8, 9].

При застосуванні магнітно-резонансної томографії або ультразвукового дослідження мінімальний розмір виявляємих лімфатических вузлів відповідає 3 мм [10]. В той же час далеко не кожне збільшення лімфатических вузлів пояснюється їх метастатическим ураженням.

### Список літератури

1. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage ІІВ–ІІІА carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group Study / C. W. Whitney, W. Sause, B. L. Bundy [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 1999. – V. 17. – P. 1339–1348.
2. Radical hysterectomy for stage ІІВ cervical cancer: a review / P. Suprasert, J. Srisomboon, T. Kasamatsu [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2005. – V. 15 (6). – P. 995–1001.
3. Quality of life outcomes from a randomized phase ІІІ trial of cisplatin with or without topotecan in advanced carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group Study / B. J. Monk, H. Q. Huang, D. Cella, H. J. Long // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – V. 23. – P. 4617–4625.
4. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix / W. A. Peters III, P. Y. Liu, R. J. Barrett [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – V. 18. – P. 1606–1613.
5. A phase ІІІ randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage ІВ cervical carcinoma with poor prognostic feature / M. Rotman, A. Sedlis, M. R. Piedmonte [et al.] // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2005. – V. 15 (6). – P. 995–1001.

### Висновки

Соноеластографія дає додаткову можливість діагностувати рак шийки матки при первинному зверненні пацієнтки до гінеколога.

Всі обстежені жінки при проведенні соноеластографії мали коефіцієнт жорсткості шийки матки вище 4, що дає підставу робити висновок про злоякісний зміну тканини. Найважливішим в визначенні стадії процесу є оцінка ступеня розповсюдження пухли. Вимірювання коефіцієнта жорсткості парацервикальної клітчатки при стадії Т2А дозволило визначити опухольову інфільтрацію парацервикальної клітчатки і встановити стадію процесу.

При проведенні еластографії малого таза визначено можливість контролю ефективності передопераційної хіміолучевої терапії у хворих з місцево-розповсющеним раком шийки матки. В процесі лікування коефіцієнт жорсткості знизився до граничного або нормального значення.

**Перспективність подальших досліджень.** Соноеластографія – перспективний метод в діагностиці рака шийки матки. Цінність цього методу – висока інформативність, доступність і менша лучева навантаження порівняно з магнітно-резонансною і комп'ютерною томографією. Даний метод може бути включений в алгоритм обстеження хворих і потребує подальшого вивчення.

6. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study / A. Sedlis, B. N. Bundy, M. Z. Rotman [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 1999. – V. 73. – P. 177–183.

7. Клиническое применение метода соноэластографии в гинекологии / В. Е. Гажонова, С. О. Чуркина, Е. С. Лукьянова [и др.] // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* – 2008. – № 2. – С. 186–202.

8. The role of surgery after chemoradiation therapy and brachytherapy for stage IB2/II cervical cancer / P. Morice, C. Uzan, Y. Zafrani [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Oct.; v. 107 (suppl. 1). – P. S122–124.

9. Evaluation of CT scanning in detecting pelvic lymph node metastasis in uterine cervix carcinoma / Y. Ma, P. Bai, J. R. Dai [et al.] // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2009. – V. 44, № 6. – P. 422–425.

10. Treatment of early cervical cancer: survival, complication and economical aspects / P. Zola, E. Tripodi, V. Zanfagnin [et al.] // *Сибирский онкологический журнал.* – 2012. – № 3 (51). – С. 5–13.

**К.О. Ключко**

#### **ОЦІНЮВАННЯ МЕТОДУ СОНОЕЛАСТОГРАФІЇ У ХВОРИХ ПРИ МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНОМУ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ**

Оцінено можливість використання методу соноеластографії в діагностиці раку шийки матки (РШМ) і застосування цього методу для визначення ступеня поширеності пухлинного процесу і контролю ефективності лікування. Було обстежено 30 пацієток з діагнозом РШМ. Всі обстежені при проведенні соноеластографії мали коефіцієнт жорсткості шийки матки вище 4, що дає підставу робити висновок про злоякісну зміну тканини. Найбільш вагомим у визначенні стадії процесу є оцінювання ступеня поширення пухлини. Вимірювання коефіцієнта жорсткості парацервікальної тканини при стадії Т2А дозволило визначити пухлинну інфільтрацію парацервікальної тканини і встановити стадію процесу. При проведенні еластографії малого таза визначена можливість контролю ефективності передопераційної хіміопроменевої терапії у хворих з місцево-розповсюдженим РШМ.

**Ключові слова:** рак шийки матки, променева діагностика, васкуляризація.

**Е.А. Ключко**

#### **EVALUATION OF SONOELASTOGRAPHY METHOD IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER**

The possibility of using sonoelastography method in the diagnosis of cervical carcinoma and the use of this method to determine the extent of tumor process and to monitor the effectiveness of treatment has been assessed. We examined 30 patients with a diagnosis of cervical cancer. All inspected during sonoelastography had cervical stiffness ratio above 4, which gives reason to conclude about malignant tissue change. The most significant in determining the stage of the process is to assess the extent of tumor spread. Measurement of hardness paracervical tissue when possible to determine the stage of T2A tumor infiltration paracervical tissue and install process step. During the pelvic elastography identified the ability to control the effectiveness of preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced cervical cancer.

**Keywords:** cervical cancer, radiation diagnostics, vascularization.

*Поступила 12.11.15*

## ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГІЯ

УДК 616.211:616.216.1]-002-006.5-036.87-08

*А.В. Луцир**Харківський національний медичний університет***ПРОГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ  
БАКТЕРІАЛЬНОЇ АУТОВАКЦИНИ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ  
ПОЛІПОЗНОГО РИНОСИНУСИТУ**

У проспективному лонгітюдному рандомізованому одноцентровому контрольованому дослідженні за участю 300 пацієнтів обох статей у віці 18–77 років з поліпозним риносинуситом з метою оптимізації лікування захворювання застосовано поглиблені клінічні, клініко-епідеміологічні, клініко-інструментальні, патоморфологічні, біохімічні, імунологічні та імуноферментні методи. Розроблено та апробовано протокол прогнозування рецидиву поліпозного риносинуситу, який розширює арсенал засобів діагностики, лікування й профілактики захворювання, підвищує їх ефективність, що зумовлює доцільність його практичного застосування у пацієнтів цієї категорії. Перспективою подальших досліджень є продовження динамічного медичного спостереження за пацієнтами з поліпозним риносинуситом та подальше вдосконалення розроблених прогностичних засобів.

**Ключові слова:** поліпозний риносинусит, патогенез, лікування, аутовакцина, ефективність, прогноз.

Одним із найрозповсюдженіших захворювань, що постійно зростає у загальній структурі патології ЛОР-органів, є поліпозний риносинусит (ПРС), який становить складну проблему сучасної ринології [1–3]. Механізми утворення і рецидивування поліпів носа пов'язані з багатьма факторами, які і тепер залишаються до кінця не з'ясованими, хоча теорій розвитку поліпів запропоновано чимало [1, 4, 5].

Сьогодні найбільш визнаною у вітчизняній та світовій науці є запальна теорія, яка розглядає поліпозний процес порожнини носа як реакцію на хронічне запалення, що призводить до гіперплазії та гіпертрофії слизової оболонки, тобто назальний поліпоз є кінцевою стадією хронічного запального процесу. Основоположним фактором цієї теорії, який запускає та підтримує хронічне запалення, є мікрофлора верхніх дихальних шляхів [6]. Окрім того, існує низка гіпотез, які базуються

на наявності впливу тригерного фактора інфекційного генезу (бактерій, грибів, вірусів), у результаті якого страждає місцева імунна відповідь у слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів [7]. При цьому виникає надлишкова продукція інтерлейкінів 5, 8, еозинофільна інфільтрація тканин, локальний синтез антигенспецифічних IgE, що здатні викликати тривале, повільно протікаюче хронічне запалення з руйнуванням тканини, ремоделюванням слизової оболонки й утворенням поліпів [8, 9].

Враховуючи наявність запального фактора у патогенезі ПРС (захворювання є проявом імунного запалення, у розвитку якого провідну роль відіграють різного роду умовно-патогенні мікроорганізми), становить інтерес використання у протирецидивному лікуванні вакцинації бактеріальною аутовакциною.

**Матеріал і методи.** З метою інтегрального оцінювання клінічних, клініко-епіде-

© А.В. Луцир, 2015

міологічних, імунологічних, загальноморфологічних, імуногістохімічних та біохімічних показників, а також результатів практичної апробації застосування бактеріальної аутовакцини в системі протирецидивної терапії ПРС здійснено логіко-статистичний аналіз отриманих даних обстеження 300 пацієнтів з ПРС у віці 18–77 років на базі ЛОР-клініки Харківського національного медичного університету, комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна лікарня – Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф» м. Харкова протягом 2000–2009 років як підгрунтя розробки новітніх діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

Проводили порівняльний аналіз у групах розподілу окремих клінічних критеріїв із застосуванням послідовного аналізу А. Вальда у модифікації Є.В. Гублера та визначали діагностичну цінність, прогностичне значення та силу впливу факторів на розходження показників клінічних груп і прогностичні коефіцієнти. Основними критеріями для оцінювання прогностичної значущості окремих клінічних ознак були: сила впливу фактора і його інформативність, що визначалися за стандартною методикою.

Розраховували такі показники діагностичної цінності: чутливість – відношення дійсно позитивних до суми дійсно позитивних та помилково негативних результатів; специфічність – відношення дійсно негативних до суми дійсно негативних та помилково позитивних результатів; позитивну передбачувальну цінність – відношення дійсно позитивних до суми дійсно позитивних та помилково позитивних результатів; негативну передбачувальну цінність – відношення дійсно негативних до суми дійсно негативних та помилково негативних результатів.

Статистично вірогідними вважали результати з  $p < 0,05$ .

**Результати та їх обговорення.** Для використання результатів дослідження з метою стратифікації ризику розвитку ускладнень за 22 клінічними ознаками розподілено показники інформативності та їх прогностичного значення.

За даними вивчення частоти окремих клініко-патогенетичних факторів і прогностичного значення кожного з критеріїв опра-

цьовано прогностичний протокол оцінювання подальшого прогнозу після застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні хворих на поліпозний риносинусит.

Структурно протокол має вигляд таблиці, яка включає клініко-патогенетичні ознаки та відповідні їм прогностичні коефіцієнти (табл. 1).

За кожною клінічною ознакою визначають її наявність чи відсутність, а відповідні прогностичні коефіцієнти додають. Порогова сума для вибору однієї з двох гіпотез становила 19,8, що визначено згідно з формулою

$$(1-\alpha)/\beta,$$

де  $\alpha$  – припустима помилка першого роду (помилка пропуску розвитку небажаного виходу, її було обрано більш жорстко – 0,01);  $\beta$  – припустима помилка другого роду (помилкове прогнозування небажаного виходу, її було обрано менш жорстко – 0,05).

За досягнення порогової суми коефіцієнтів з використанням шкали визначають групу ризику: якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або нижча ніж -19,8, ризик рецидиву ПРС мінімальний; якщо сума прогностичних коефіцієнтів більша -19,8 і нижча 19,8, ризик рецидиву ПРС невизначений; якщо сума прогностичних коефіцієнтів дорівнює або вища за 19,8, ризик рецидиву ПРС високий.

Фактичну прогностичну потужність заявленого способу оцінювання ефективності застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу проведено шляхом динамічного спостереження за пацієнтами.

За фактичного розвитку і прогресування ПРС його ризик оцінений як високий у 31,7 %, помилкове ж встановлення мінімального ризику мало місце в 1 випадку (1,7 %), що є клінічно допустимим (табл. 2).

Серед контингенту осіб, у яких не розвинувся рецидив ПРС, відсоток співпадіння оцінки ризику був 46,7; помилкове визначення високого ризику виявилось у 6,7 % спостережень.

При оцінюванні параметрів прогностичної цінності протоколу отримали такі значення: чутливості – 96,6 %, специфічності – 82,6 %, позитивної передбачувальної цінності – 87,5 %, негативної передбачувальної цінності – 95,0 %.

Таблиця 1. Прогностичний протокол оцінювання ефективності застосування бактеріальної аутовакцини у комплексному лікуванні поліпозного риносинуситу

Ранг фактора	Ознаки, одиниці виміру	Градації	Прогностичне значення, пат
1	Кількість операцій щодо ПРС в анамнезі	Немає	-8,9
		1-3	+4,0
		4-5	+4,1
		Понад 5	+9,5
2	Морфологічна міра зрілості поліпа	Молодий	+4,8
		Зрілий	+2,5
		Старий	-3,7
3	Титр антитіл до <i>Streptococcus pyogenes</i> , log <sub>2</sub>	0,0-5,0	-8,0
		Понад 5,0	+2,7
4	Титр антитіл до <i>Staphylococcus aureus</i> , log <sub>2</sub>	0,0-4,0	-4,0
		Понад 4,0	+10,0
5	Титр антитіл до ліпополісахаридів <i>Klebsiella pneumoniae</i> , log <sub>2</sub>	2,0-4,0	-5,2
		Понад 4,0	+2,0
6	Чисельність поліпів	Одиничні	-5,4
		Множинні	+2,2
7	Поширеність патологічного процесу в біляносові пазухи	Решітчастий лабіринт	+1,8
		Верхньощелепний синус і решітчастий лабіринт	+1,7
		Лобний синус	-1,5
		Гемісинусит	-1,2
		Пансинусит	+1,6
8	Локалізація поліпів	Середній носовий хід	+1,2
		Середній і загальний носові ходи	+1,7
		Обтурація порожнини носа з обох сторін або будь-якої половини носа	+1,9
9	Сторона ураження	Однобічний ПРС	-3,3
		Двобічний ПРС	+7,3
10	Середня кількість <i>Klebsiella pneumoniae</i> у носоглотці через 1 міс після лікування, КУО/мл	До 10 <sup>4</sup>	-2,9
		10 <sup>4</sup> і більше	+0,9
11	Середня кількість <i>Staphylococcus aureus</i> у носоглотці через 1 міс після лікування, КУО/мл	До 10 <sup>4</sup>	-2,9
		10 <sup>4</sup> і більше	+1,4
12	Середня кількість <i>Streptococcus pyogenes</i> у носоглотці через 1 міс після лікування, КУО/мл	До 10 <sup>4</sup>	-2,9
		10 <sup>4</sup> і більше	+3,4
13	Кількість гострих респіраторних захворювань за останній рік	0	-0,8
		1-2	+0,1
		3-4	+0,6
		Понад 4	+1,1
14	Рухова активність миготливого епітелію, хв	10-20	-1,2
		20-30	+0,7
		30-60	+1,1
		Понад 60	+2,2

Таким чином, розроблений прогностичний проткол розширює арсенал засобів та підвищує ефективність прогнозування рецидиву ПРС, що зумовлює доцільність його практичного застосування у пацієнтів цієї категорії.

Таблиця 2. Порівняльний аналіз результатів розрахунків за протоколом оцінювання ефективності застосування бактеріальної аутовакцини до хірургічного втручання у комплексному лікуванні хворих на поліпозний риносинусит з даними фактичного спостереження пацієнтів через рік

Фактичний розвиток рецидиву ПРС	Прогностична оцінка ризику						Всього	
	мінімальний		невизначений		високий			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Розвинувся	1	1,7	5	8,3	19	31,7	25	41,7
Не розвинувся	28	46,7	3	5,0	4	6,7	35	58,3
Всього	29	48,3	8	13,3	23	38,3	60	100,0

### Висновки

1. На сучасному етапі розвитку вітчизняної та світової ринології однією з актуальних, досі не розв'язаних проблем є удосконалення протирецидивного лікування поліпозного риносинуситу.

2. Позитивні клінічні результати комбінованого протирецидивного лікування поліпозного риносинуситу із застосуванням бактеріальної аутовакцини (вакцинації, ревакцинації) із подальшим хірургічним втручанням потребують ретельного аналізу віддалених ефектів.

3. Прогностичне оцінювання ефективності інактивованої бактеріальної корпускулярної вакцини у комплексному лікуванні пацієнтів з поліпозним риносинуситом рекомендовано проводити із застосуванням розробленого протоколу, який враховує клінічні, епідеміологічні, мікробіологічні, імунологічні та патоморфологічні дані.

**Перспективою подальших досліджень** є продовження динамічного медичного спостереження за пацієнтами з поліпозним риносинуситом та вдосконалення розроблених прогностичних засобів.

### Список літератури

1. Козлов В. С. Полипозный риносинусит: современные подходы к изучению патогенеза, диагностике и лечению / В. С. Козлов, Е. Л. Савлевич // Вестник оториноларингологии. – 2015. – Т. 80, № 4. – С. 95–99.
2. Сафарова Н. И. Комплексное лечение полипозного риносинусита / Н. И. Сафарова, Ф. Г. Хамракулова, Д. У. Обидов // Хист. – 2014. – Вып. 16. – С. 207.
3. Prevalence of nasal polyps in Northern Portugal: a cadaver endoscopic study / R. Cerejeira, R. Veloso-Teles, N. Lousan, C. P. Moura // Rhinology. – 2014. – V. 52, № 4. – P. 386–389. – DOI: 10.4193/Rhin.
4. Prevalence of nasal polyps and its risk factors: Korean National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2011 / J. We, W. H. Lee, K. L. Tan [et al.] // Am. J. Rhinol. Allergy. – 2015. – V. 29, № 1. – P. 24–28. – DOI: 10.2500/ajra.2015.29.4131.
5. Сендерович С. Е. Этиопатогенетические особенности полипозного риносинусита / С. Е. Сендерович, А. Р. Мавзютов, С. В. Щекин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 97–104.
6. The association between bacterial colonization and inflammatory pattern in Chinese chronic rhinosinusitis patients with nasal polyps / L. Ba, N. Zhang, J. Meng [et al.] // Allergy. – 2011. – V. 66, № 10. – P. 1296–12303. – DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02637.x.
7. Intracellular residency of Staphylococcus aureus within mast cells in nasal polyps: a novel observation / S. M. Hayes, R. Howlin, D. A. Johnston [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2015. – V. 135, № 6. – P. 1648–1651. – DOI: 10.1016/j.jaci.2014.12.1929.
8. Correlation between clinical findings and eosinophil/neutrophil ratio in patients with nasal polyps / S. H. Tecimer, F. Kasapoglu, U. L. Demir [et al.] // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2015. – V. 272, № 4. – P. 915–921. – DOI: 10.1007/s00405-014-3174-4.
9. Systemic expression of inflammatory mediators in patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps with and without aspirin exacerbated respiratory disease / R. Pezato, M. Swierczynska-Krepa, E. Nizankowska-Mogilnicka [et al.] // Cytokine. – 2016. – V. 77. – P. 157–167. – DOI: 10.1016/j.cyto.2015.10.011.

*А.В. Лупыр*

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОЙ АУТОВАКЦИНЫ  
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА**

В проспективном лонгитюдном рандомизированном одноцентровом контролируемом исследовании с участием 300 пациентов обоего пола в возрасте 18–77 лет с полипозным риносинуситом в целях оптимизации лечения заболевания применены углубленные клинические, клинико-эпидемиологические, клинико-инструментальные, патоморфологические, биохимические, иммунологические и иммуноферментные методы. Разработан и апробирован протокол прогнозирования рецидива полипозного риносинусита, расширяющий арсенал средств диагностики, лечения и профилактики заболевания, повышающий их эффективность, что обуславливает целесообразность его практического применения у пациентов данной категории. Перспективой дальнейших исследований является продолжение динамического медицинского наблюдения за пациентами с полипозным риносинуситом и дальнейшее усовершенствование разработанных прогностических средств.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, патогенез, лечение, аутовакцина, эффективность, прогноз.

*А.І. Лупур*

**PROGNOSTIC ASPECTS OF BACTERIAL AUTOVACCINE USE IN COMPLEX TREATMENT  
OF POLIPOUS RHINOSINUSITIS**

Three hundred patients of both gender aged 18–77 years with polipous rhinosinusitis underwent the prospective longitude randomized one-center controlled research and profound study using clinical, epidemiological, instrumental, pathomorphological, biochemical, immunological and immunoenzymatic methods. The protocol of the disease's relapse prognosis was been developed and approved, it widens the spectrum of diagnostic and prophylactic measures, improves their efficacy; this proves the expediency of its practical introduction in such patients category. The further perspectives relate to the continuation of dynamic follow-up of patients with polipous rhinosinusitis and further improvement of developed prognostic measures.

**Keywords:** polipous rhinosinusitis, pathogenesis, treatment, autovaccine, efficacy, prognosis.

*Поступила 06.10.15*

## СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314-002-053.5/.67-085.015.32-039.71:616.33-008.821.1

*О.В. Карнаух**Харківський національний медичний університет***ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ «БЕБІНОРМ»  
У КОМПЛЕКСІ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ  
ЩОДО КАРІЄСУ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ  
З КИСЛОТОЗАЛЕЖНИМИ ХВОРОБАМИ**

Проведено проспективне рандомізоване одночасне та динамічне когортне контрольоване дослідження за участю 112 дітей (66 хлопців, 46 дівчат) віком 14 [10; 16] років: 88 осіб з гастроентерологічною патологією (17 – з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, 56 – з хронічним гастродуоденітом, 15 – з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки) та 24 практично здорових дітей. Карієс постійних зубів виявлено у 76,8 % дітей. Ефективність додаткового застосування препарату «Бєбінорм» оцінено у дворічній динаміці лікування в основній групі (18 дітей) у зіставленні з групою порівняння (15 пацієнтів). Встановлено, що застосування препарату «Бєбінорм» у комплексі лікувально-профілактичних заходів щодо карієсу постійних зубів у дітей з кислотозалежними хворобами є патогенетично виправданим і ефективним, про що свідчить позитивна динаміка індексних показників та параметрів якості життя. Найбільшу ефективність застосування препарат «Бєбінорм» у дітей з карієсом зубів на тлі гастроентерологічної патології, що супроводжується гастроєзофагеальним рефлюксом, демонструє при рівні дефензину HNP 1–3 менше 4081,2 пг/мл. Перспективи подальших досліджень пов'язані з розробкою математичної моделі ефективності застосування препарату «Бєбінорм» у комплексі лікувально-профілактичних заходів щодо карієсу постійних зубів у дітей з кислотозалежними хворобами.

**Ключові слова:** карієс, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, хронічний гастродуоденіт, виразкова хвороба дванадцятипалої кишки, діти, лікування.

Як загалом, так і зокрема в дитячій стоматології однією з важливих проблем залишається карієс зубів [1–4], у тому числі й за поєднаної патології [5], особливо за гастроентерологічних захворювань верхньої частини шлунково-кишкового тракту, які займають значне місце в структурі дитячої соматичної патології [6], що обумовлює актуальність розв'язання цих питань у даний час [7].

Прояву захворювань шлунково-кишкового тракту, що супроводжуються гастроєзофагеальним рефлюксом, у порожнині рота в останні роки приділяється особлива увага. За патології стравоходу і шлунка встановлено

схильність до генералізації запального процесу, виражені зміни з боку слизової оболонки порожнини рота і червоної облямівки губ, а також розвиток хронічного рецидивуючого афтозного стоматиту [6]. Анатомічно і функціонально порожнина рота пов'язана зі стравоходом, тому патологія шлунка й стравоходу на тлі гастроєзофагеального рефлюкса не може не відбитися на стані тканин пародонта [8], язика [9], твердих тканин зубів.

З огляду на недостатню вивченість даної проблеми, суперечливість наявних відомостей і нечисленність вітчизняних і закордонних досліджень з високим рівнем до-

© О.В. Карнаух, 2015

казовості, метою даного дослідження стало підвищення ефективності діагностики, профілактики та лікування карієсу постійних зубів у дітей з кислотозалежними захворюваннями, що супроводжуються гастроєзофагеальним рефлюксом, шляхом раннього виявлення імунологічних маркерів карієсу та їх корекції.

**Матеріал і методи.** Проведено проспективне рандомізоване одночасне та динамічне когортне контрольоване дослідження за участю 112 дітей (66 хлопців, 46 дівчат) віком 14 [10; 16] років.

У 17 (19,3 %) дітей із 88 осіб з патологією шлунково-кишкового тракту встановлено діагноз гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), у 56 (63,6 %) – хронічний гастродуоденіт (ХГД), у 15 (17,1 %) – виразкову хворобу дванадцятипалої кишки (ВХДК). Групу контролю становили 24 практично здорові дитини.

Серед усього контингенту (112 дітей) каріозне ураження постійних зубів виявлено безпосередньо під час обстеження або в анамнезі у переважній ( $\phi=8,5$ ;  $p<0,05$ ) більшості випадків – 86 (76,8 %).

З метою оцінювання можливостей поліпшення лікування карієсу постійних зубів у дітей з кислотозалежними захворюваннями, що супроводжуються гастроєзофагеальним рефлюксом, було сформовано лікувальні групи з дітей із гастроентерологічною патологією шляхом рандомізованого відбору 33 дітей із зіставлюваними клінічною характеристикою

та прогностичною моделлю. У лікувальній групі порівняння (15 пацієнтів) проведено традиційні профілактичні антикаріозні заходи (чищення зубів 2 рази на день, застосування зубних паст із фтором, ополіскувачів тощо), а в основній лікувальній групі (18 дітей) – традиційні заходи і додатково комбінований препарат «Бєбінорм» (номер реєстраційного посвідчення UA/5901/01/01) за стандартною схемою.

Застосовано імуноферментні (дефензини HNP 1–3), імунологічні (імуноглобулін А), біохімічні (концентрації кальцію, магнію, фтору), біофізичні (швидкість саливації, в'язкість та кислотність) показники слини, досліджено стан порожнини рота за індексними показниками КПУ, ОНІ-S, РМА, стійкістю емалі у тесті ТЕР, чутливістю зубів у пробі Schiff, якість життя, пов'язану зі здоров'ям, за допомогою опитувальника SF-36.

**Результати та їх обговорення.** Встановлені фактори ризику розвитку каріозного процесу у дітей із захворюваннями шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються гастроєзофагеальним рефлюксом, стали клініко-патогенетичним обґрунтуванням доцільності призначення на додаток до стандартних лікувально-профілактичних заходів комплексного гомеопатичного препарату «Бєбінорм», щодо якого, зокрема, описаний вплив на місцевий імунітет у порожнині рота.

В динаміці лікування встановлено зниження всіх індексних показників стоматологічного статусу (таблиця).

*Індексні показники у дітей з карієсом та кислотозалежною патологією на тлі лікування, Me [LQ; UQ]*

Показник	Контроль (n=20)	Лікувальна група					
		основна (n=18)			порівняння (n=15)		
		ГЕРХ	ХГД	ВХДК	ГЕРХ	ХГД	ВХДК
КПУ, у. о.	0 [0; 0]	0 [0; 1] #	1 [1; 2] #	1,5 [1; 2] #	7 [6; 7]*	2 [1; 2]*	4 [3; 4]*
ОНІ-S, у. о.	0 [0; 0,1]	0,7 [0,5; 0,8]*	0,7 [0,7; 0,8]*	1,2 [1,7; 2,0]*	2,9 [3,4; 3,6]*	0,7 [0,7; 0,8]*	2,0 [1,7; 2,7]*
РМА, %	0 [0; 0]	27 [25; 30]*	6 [4; 9]*	20 [16; 22]*	30 [27; 31]*	7 [5; 10]*	23 [22; 23]*
ТЕР, %	10 [10; 15]	10 [10; 20] #	10 [10; 10] #	20 [10; 20]**	90 [90; 90]*	40 [40; 40]	70 [60; 70]
Schiff, у. о.	1 [0; 1]	1 [0; 1] #	1 [1; 1] #	1 [1; 2] **	3 [2; 3]*	2 [1; 2]	2 [1; 2]

*Примітка.*  $p<0,05$ ; вірогідна відмінність відносно показника: \* групи контролю; # групи стандартного лікування.

При цьому про високу клінічну ефективність запропонованого способу лікування саме за досліджуваної патології свідчить той факт, що контрольних значень досягли ті показники, які прямо чи непрямо відображають стан твердих тканин зуба.

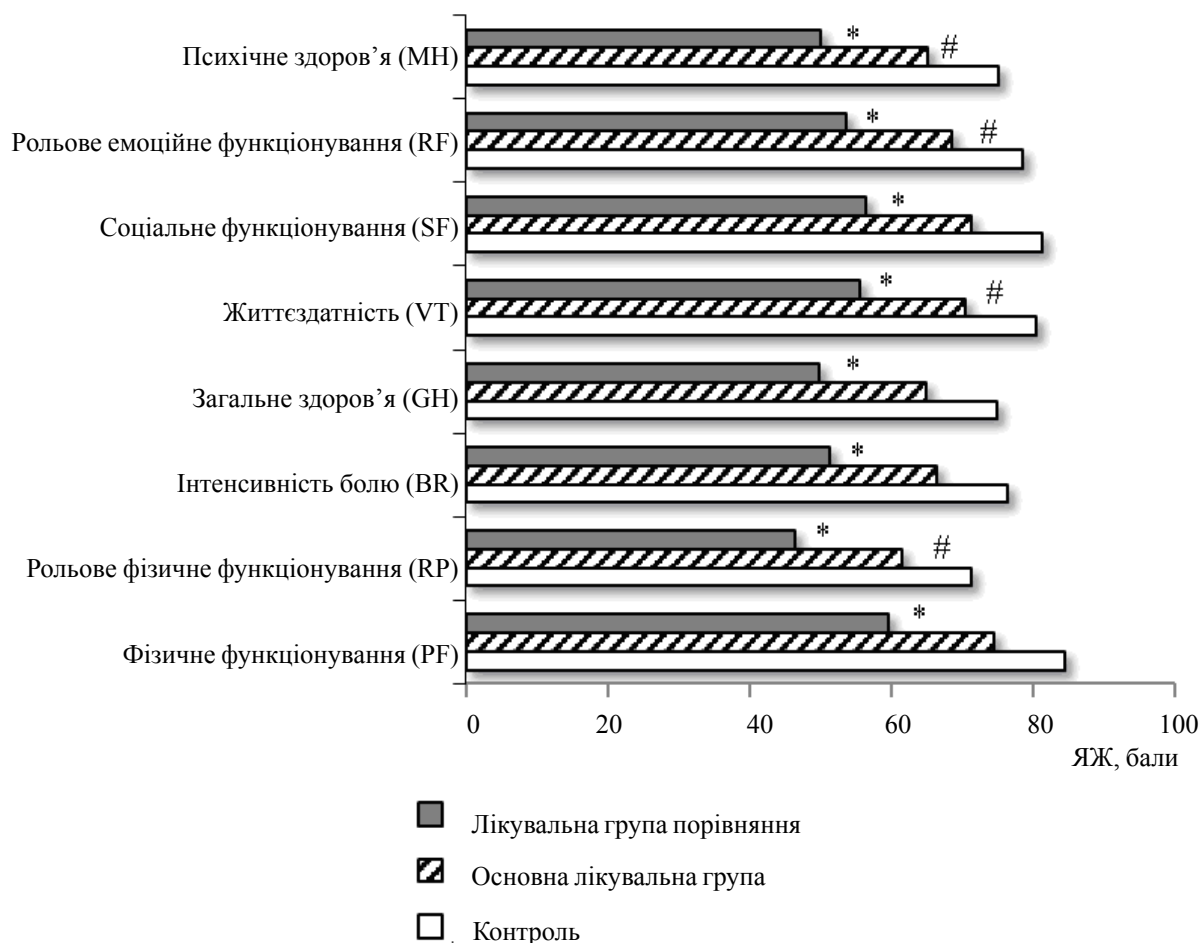
Підвищення якості життя характеризувалося більш вираженими позитивними змінами, особливо у психоемоційній сфері, у групі з додатковим застосуванням комбінованого препарату (рисунок).

Відносна частота виникнення каріозного ураження в динаміці двох років і її залежність від способу лікування розрізнялись у дітей з різним рівнем дефензинів HNP 1–3 до лікування. Для пацієнтів з високим і помірним вихідним рівнем дефензинів HNP 1–3 вірогідність виникнення карієсу не залежала від факту призначення комбінованого гомеопатичного лікарського засобу. Однак

для пацієнтів з низьким рівнем дефензинів HNP 1–3 ризик виникнення карієсу значущо знижувався, якщо як лікування було обрано спосіб із застосуванням комбінованого гомеопатичного лікарського засобу.

В ході проведення статистичного аналізу доведено переважання способу із додатковим застосуванням комбінованого гомеопатичного лікарського засобу над стандартним лікуванням.

Знайдено граничну точку рівня дефензинів HNP 1–3 у слині, рівню 4081,2 пг/мл. Для пацієнтів, що мають рівень дефензинів HNP 1–3 менший за граничне значення, застосування комбінованого гомеопатичного лікарського препарату максимально знижує ризик виникнення карієсу у дворічній динаміці:  $RR=0,55$  (0,38; 0,8) для основної лікувальної групи і  $RR=0,49$  (0,31; 0,77) для лікувальної групи порівняння.



Якість життя, пов'язана зі здоров'ям, у дітей з карієсом та кислотозалежною патологією на тлі лікування,  $Me: p < 0,05$ ; вірогідна відмінність відносно показника: \* групи контролю; # групи стандартного лікування

Таким чином, оцінювання клінічного стану пацієнтів у динаміці двох років дозволило встановити більш виражену стабілізацію каріозного процесу у дітей основної лікувальної групи.

#### **Висновки**

1. Застосування препарату «Бєбінорм» у комплексі лікувально-профілактичних заходів щодо карієсу постійних зубів у дітей з кислотозалежними хворобами є патогенетично виправданим і ефективним, про що свідчить позитивна динаміка індексних показників та параметрів якості життя.

2. Найбільшу ефективність застосування препарату «Бєбінорм» у дітей з карієсом зубів на тлі гастроентерологічної патології, що супроводжується гастроєзофагеальним рефлюксом, демонструє при рівні дефензину HNP 1–3 менше 4081,2 пг/мл.

**Перспективи подальших досліджень** пов'язані з розробкою математичної моделі ефективності застосування препарату «Бєбінорм» у комплексі лікувально-профілактичних заходів щодо карієсу постійних зубів у дітей з кислотозалежними хворобами.

#### **Список літератури**

1. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / T. Vos, R. M. Barber, B. Bell [et al.] // *Lancet*. – 2015. – V. 386, issue 9995. – P. 743–800.
2. Фур М. Б. Розповсюдженість та структура ортодонтичної патології у дітей-вихованців шкіл-інтернатів / М. Б. Фур // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2015. – Т. 2, № 2 (119). – С. 252–255.
3. Родионова А. С. Оценка риска развития кариеса в программе профилактики кариеса зубов у детей / А. С. Родионова // *Стоматолог-практик*. – 2015. – № 2. – С. 8–9.
4. Epidemiological investigation of caries prevalence in first grade school children in Rhineland-Palatinate, Germany / J. Weusmann, B. Mahmoodi, A. Azaripour [et al.] // *Head Face Med*. – 2015. – V. 11, issue 1. – P. 33.
5. Видойник О. Я. Клінічна ефективність лікувально-профілактичних заходів у дітей зі стоматологічними захворюваннями на фоні бронхіальної астми / О. Я. Видойник, О. В. Авдєєв, О. О. Стаханська // *Вісник проблем біології і медицини*. – 2015. – № 1 (117). – С. 277–282.
6. Combined pathology of the upper gastrointestinal tract in children: current trends / O. Belousova, N. V. Pavlenko, I. G. Solodovnichenko [et al.] // *Lik. Sprava*. – 2014. – Issue 11. – P. 85–89.
7. Бабак О. Я. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. От теории к практике / О. Я. Бабак // *Сучасна гастроентерологія*. – 2014. – № 4 (78). – С. 38–44.
8. Фабрикант М. Б. Полость рта как источник и сигнализатор ранней диагностики общих заболеваний / М. Б. Фабрикант // *Медицина неотложных состояний*. – 2006. – № 1 (2). – С. 121–130.
9. Крючко Т. О. Особливості позастравохідних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби у дітей / Т. О. Крючко, І. М. Несіна // *Здоровье ребенка*. – 2013. – № 4 (47). – С. 16–19.

#### **О.В. Карнаух**

#### **ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «БЕБИНОРМ» В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПОВОДУ КАРИЕСА ПОСТОЯННЫХ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ С КИСЛОТОЗАВИСИМЫМИ БОЛЕЗНЯМИ**

Проведено проспективное рандомизированное одновременное и динамическое когортное контролируемое исследование с участием 112 детей (66 мальчиков, 46 девочек) в возрасте 14 [10; 16] лет: 88 лиц с гастроэнтерологической патологией (17 – с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, 56 – с хроническим гастродуоденитом, 15 – с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки) и 24 практически здоровых детей. Кариеc постоянных зубов выявлен у 76,8 % детей. Эффективность дополнительного применения препарата «Бєбінорм» оценена в

двухлетней динамике лечения в основной группе (18 детей) в сопоставлении с группой сравнения (15 пациентов). Установлено, что применение препарата «Бебинорм» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий относительно кариеса постоянных зубов у детей с кислото-зависимыми болезнями является патогенетически оправданным и эффективным, о чем свидетельствует позитивная динамика индексных показателей и параметров качества жизни. Наибольшую эффективность применения препарат «Бебинорм» у детей с кариесом зубов на фоне гастро-энтерологической патологии, сопровождающейся гастроэзофагеальным рефлюксом, демонстрирует при уровне дефензинов HNP 1–3 менее 4081,2 пг/мл. Перспективы дальнейших исследований связаны с разработкой математической модели эффективности применения препарата «Бебинорм» в комплексе лечебно-профилактических мероприятий в отношении кариеса постоянных зубов у детей с кислотозависимыми болезнями.

**Ключевые слова:** кариес, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, дети, лечение.

**O.V. Karnaukh**

#### USE OF «BABYNORM» IN COMPLEX OF TREATMENT AND PROPHYLACTIC MEASURES IN CHILDREN WITH CARIES OF PERMANENT TEETH ON THE BACKGROUND OF ACID-DEPENDENT DISEASES

Prospective randomized cross-section and dynamic cohort controlled research has been conducted in 112 children (66 boys, 46 girls) aged 14 [10; 16] years: 88 persons with gastroenterological pathology (17 – with gastroesophageal reflux disease, 56 – with chronic gastroduodenitis, 15 – with duodenal ulcer) and 24 practically healthy children. Caries of permanent teeth was revealed in 76,8 % children. Efficacy of additional use of «Babynorm» has been estimated in two-years dynamics of treatment in main group (18 children) comparing with comparison group (15 patients). It was stated, that use of «Babynorm» in complex of treatment and prophylaxis measures for caries of permanent teeth in children with acid-dependent diseases is pathogenetically grounded and effective that is proved by positive dynamics of dental index values and parameters of health-related quality of life. Highest efficacy of «Babynorm» in children with dental caries on the background of gastroenterological pathology with gastroesophageal reflux is in case of defensines HNP 1–3 level less than 4081,2 pg/ml. Perspectives of studies further studies are connected with development of mathematic model of efficacy of «Babynorm» in complex of treatment and prophylactic measures for permanent teeth dental caries in children with acid-dependent diseases.

**Keywords:** caries, gastroesophageal reflux disease, chronic gastroduodenitis, duodenal ulcer, children, treatment.

*Поступила 24.11.15*

УДК [616.314:616.716.8]-007-053.2.-092-08-039.71:612.017.3

*І.Ю. Кондратова, Р.С. Назарян, А.О. Хоценко\*, Л.С. Кривенко*

*Харківський національний медичний університет  
\*Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна*

## **ЗАКОНОМІРНОСТІ РОЗВИТКУ ТА ФОРМУВАННЯ ЗУБОЩЕЛЕПНОЇ СИСТЕМИ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ПЕРЕДЧАСНО**

У статті наведено дані щодо вивчення закономірностей розвитку та формування зубощелепної системи дітей, народжених передчасно, у період тимчасової оклюзії. Проведено стоматологічне обстеження 84 дітей і багатофакторний аналіз згідно з хронологічним та паспортним віком дітей, народжених передчасно. Встановлено, що пізні прорізування зубів у дітей, народжених передчасно, компенсується після 2 років. У той самий час при аналізі відповідності середньостатистичним термінам прорізування зубів у дітей, народжених передчасно, але відповідно до хронологічного віку різниці майже не спостерігається.

**Ключові слова:** діти, народжені передчасно, тимчасова оклюзія, формування зубощелепної системи.

Особливості стоматологічного статусу дітей, народжених передчасно, вже тривалий час є предметом досліджень значної кількості науковців [1, 2]. Проте тепер дана проблема набуває надзвичайної актуальності у зв'язку зі збільшенням кількості дітей, народжених передчасно або з малою масою [3, 4].

Згідно з даними різних авторів, були проведені дослідження з вивчення інтенсивності та розповсюженості карієсу серед дітей, народжених передчасно, стану твердих тканин зубів та анатомічних особливостей порожнини рота. При цьому закономірності розвитку та формування зубощелепної системи, властиві для даного контингенту дітей, остаточно визначені не були [5–7].

Метою даного дослідження було виявлення закономірностей розвитку зубощелепної системи дітей, народжених передчасно, згідно з гестаційним, постконцептуальним (хронологічним) та паспортним віком дітей у період тимчасової оклюзії.

**Матеріал і методи.** Дослідження було проведено на базі центру катamnестичного моніторингу хворих та недоношених дітей консультативного прийому КЖК РІПЦ. Всього за період дослідження у кабінеті

катamnестичного моніторингу оглянуто 486 пацієнтів, за повторною консультацією звернулося 437 дітей, з них 52 дитини віком старше одного року та 12 дітей віком старше двох років. Стоматологічне обстеження було здійснено у 84 дітей. При проведенні стоматологічного обстеження реєстрували статус прорізування зубів, форму альвеолярного відростка верхньої та нижньої щелеп, наявність анатомічних особливостей порожнини рота новонароджених, рівень інтенсивності карієсу. Крім цього при обстеженні зазначали антропометричні дані (зріст, масу тіла, окружність голови та грудної клітки), характер вигодовування, а також супутні соматичні захворювання. Для обробки даних були застосовані статистичні методи, а саме: варіаційні статистичні методи аналізу з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою ліцензійної програми Microsoft Excel 2013.

**Результати дослідження.** З метою здійснення достовірного аналізу отриманих даних усі обстежені діти, народжені передчасно, були розподілені відповідно до гестаційного віку на групи. Характеристику дітей обстежених груп наведено у табл. 1.

© І.Ю. Кондратова, Р.С. Назарян, А.О. Хоценко, Л.С. Кривенко, 2015

Таблиця 1. Розподіл оглянутих дітей по термінах гестації

Показник	Група дітей	
	1-ша	2-га
Вік дитини, тижнів	24–31	32–37
Середня маса при народженні, г	1364	2040
Кількість обстежених		
абс.	26	58
%	30,95	69,05

За отриманими даними, до першої групи дітей, народжених передчасно, ввійшло 26 обстежених. Їхній середній гестаційний вік становив  $(29,8 \pm 2,4)$  тижня, середня маса тіла при народженні дорівнювала  $(1364 \pm 142)$  г. До другої групи належали діти, народжені з 32-го по 37-й тиждень. Середній гестаційний вік дітей даної групи дорівнював  $(35,4 \pm 2,9)$  тижня, середня маса тіла становила  $(2040 \pm 148)$  г.

Середній вік обстежених дітей становив 11,95 місяця, при цьому мінімальний вік дитини, яка брала участь у дослідженні, дорівнював 1 місяцю, максимальний – 30 місяцям. Аналіз стоматологічного статусу проводили відповідно до хронологічного (постконцептуального) та паспортного віку. Хронологічний вік вираховували шляхом зменшення паспортного віку на кількість тижнів передчасного народження дитини. Середні значення паспортного та хронологічного (постконцептуального) віку наведені у табл. 2.

Для проведення оцінювання закономірностей розвитку дітей різного гестаційного віку та встановлення можливого взаємозв'язку між паспортним, хронологічним віком та

формуванням зубощелепної системи дітей, народжених передчасно, весь обстежений контингент дітей був розподілений відповідно до паспортного віку та середніх термінів прорізування зубів. Середні показники кількості наявних зубів відповідно до віку дітей та термінів народження наведені у табл. 3.

Як видно з даних табл. 3, серед майже всіх вікових груп менша кількість зубів спостерігалася у дітей, народжених на більш ранніх термінах гестації. Проте після 2 років дана різниця у кількості зубів не є достовірною. Отже, аналіз отриманих даних дозволяє дійти висновку про те, що пізніше прорізування зубів у дітей, народжених передчасно, компенсується після 2 років. У той же час необхідно відмітити, що при аналізі відповідності середньостатистичним термінам прорізування зубів у дітей, народжених передчасно, але відповідно до хронологічного віку різниці майже не спостерігається (табл. 4).

У зв'язку з цим, з нашої точки зору, доцільно розглядати формування зубощелепної системи дітей, народжених передчасно, відповідно до постконцептуального віку.

Таблиця 2. Вікова характеристика груп дітей, народжених передчасно

Показник	Група	
	1-ша	2-га
Маса при народженні, г	$1364 \pm 142$	$2040 \pm 148$
Гестаційний вік, тижнів	$29,8 \pm 2,4$	$35,4 \pm 2,9$
Вік при обстеженні, міс		
паспортний	$17,86 \pm 0,83$	$10,32 \pm 1,20$
хронологічний	$14,94 \pm 0,96$	$8,79 \pm 0,88$

Таблиця 3. Терміни прорізування зубів у передчасно народжених дітей

Вікова група, міс	Середня кількість зубів у дітей обстежених груп	
	1-ша (24–31-й тижні гестації)	2-га (32–37-й тижні гестації)
6–11	$2,00 \pm 0,75^*$	$4,00 \pm 0,71^*$
12–17	$7,40 \pm 0,54^*$	$10,80 \pm 0,92^*$
18–23	$14,4 \pm 0,7$	$15,20 \pm 0,38$
24 та більше	$17,80 \pm 0,63$	$18,60 \pm 0,72$

\* Різниця достовірна  $p < 0,05$ .

Таблиця 4. Терміни прорізування зубів у передчасно народжених дітей відповідно до хронологічного віку

Вікова група, міс (у перерахунку відповідно до хронологічного віку)	Середня кількість зубів у дітей обстежених груп	
	1-ша (24–31-й тижні гестації)	2-га (32–37-й тижні гестації)
6–11	5,10±0,69	6,30±0,84
12–17	10,40±0,47	10,60±0,97
18–23	18,70±0,71	18,20±0,44
24 та більше	19,80±0,41	19,60±0,63

**Перспективним** є подальше вивчення передчасно, та визначення особливостей і стоматологічного здоров'я дітей, народжених закономірностей формування зубів.

### Список літератури

1. Paulsson L. A systematic review of the consequences of premature birth on palatal morphology, dental occlusion, tooth-crown dimensions, and tooth maturity and eruption / L. Paulsson, L. Bondemark, B. Soderfeldt // *Angle Orthod.* – 2004. – V. 74. – P. 269–279.
2. Palatal development of preterm and low birthweight infants compared to term infants – What do we know? Part 1: The palate of the term newborn / A. Hohoff, H. Rabe, U. Ehmer [et al.] // *Head & Face Medicine.* – 2005. – V. 1 (8). – P. 1–11.
3. Epidemiology and causes of preterm birth / R. L. Goldenberg, J. F. Culhane, J. D. Iams [et al.] // *The Lancet.* – 2008. – V. 371. – P. 75–84.
4. Seow W. K. Effects of preterm birth on oral growth and development / W. K. Seow // *Australian Dental Journal.* – 1997. – V. 42 (2). – P. 85–91.
5. A SIMS analysis of deciduous enamel from normal full-term infants, low birthweight infants and infants with congenital hypothyroidism / J. G. Noren, H. Odellius, B. Rosander [et al.] // *Caries Res.* – 1984. – V. 18. – P. 242–249.
6. Harila V. Open bite in prematurely born children / V. Harila, T. Heikkinen, M. Grön // *Journal of Dentistry for Children.* – 2007. – V. 74. – P. 165–170.
7. Kopra D. E. Prevalence of oral defects among neonatally intubated 3- to 5- and 7- to 10-year-old children / D. E. Kopra, E. L. Davis // *Pediatric Dentist.* – 1991. – V. 13 (6). – P. 349–355.

### **И.Ю. Кондратова, Р.С. Назарян, А.А. Хоценко, Л.С. Кривенко** ЗАКОНОМЕРНОСТИ РАЗВИТИЯ И ФОРМИРОВАНИЯ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО

В статье приведены данные, касающиеся изучения закономерностей развития и формирования зубочелюстной системы детей, рожденных преждевременно, в период временной окклюзии. Проведены стоматологическое обследование 84 детей и многофакторный анализ согласно хронологическому и паспортному возрасту детей, рожденных преждевременно. Установлено, что позднее прорезывание зубов у детей, рожденных преждевременно, компенсируется после 2 лет. В то же время при анализе соответствия среднестатистическим срокам прорезывания зубов у детей, рожденных преждевременно, но согласно хронологическому возрасту разницы почти не наблюдается.

**Ключевые слова:** дети, рожденные преждевременно, временный прикус, развитие зубочелюстной системы.

### **I.Yu. Kondratova, R.S. Nazaryan, A.O. Khotsenko, L.S. Kryvenko** DEVELOPMENT AND DENTITION FORMATION TENDENCIES IN CHILDREN BORN PREMATURELY

The data on the study of patterns of development and a dentition of children born prematurely, during temporary occlusion have been presented in the article. A dental examination of 84 children and multivariate analysis was conducted according to passport and chronological age of children born prematurely. It is established, that the late teething in babies born prematurely was compensated after 2 years. At the same time the difference in average teething terms in babies born prematurely, but according to chronological age, was hardly observed.

**Keywords:** children born prematurely, temporary occlusion, dentition formation and development.

Поступила 18.11.15

## ГІГІЄНА

УДК 616.31-053.2-039.1:613.2:616.899.65

*Р.С. Назарян, О.В. Искоростенська**Харківський національний медичний університет***ОСОБЛИВОСТІ РАЦІОНУ ХАРЧУВАННЯ ДІТЕЙ З СИНДРОМОМ ДАУНА  
ЯК ОДИН З ФАКТОРІВ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ  
СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Проведено гігієнічне оцінювання фактичного харчування обстежених дітей з синдромом Дауна. Встановлено невідповідність рекомендованих норм харчового набору рівню споживання основних продуктів. Обмеженість раціону харчування у деяких дітей з синдромом Дауна є вимушеною через низку загальносоматичних захворювань. Цей факт може негативно впливати на показники як загального, так і стоматологічного здоров'я цих дітей.

**Ключові слова:** фактичне харчування, діти, синдром Дауна, стоматологічне здоров'я.

Загальне здоров'я дитини, як і стоматологічне, залежить від багатьох складових, однією з яких є фактичне харчування дитини [1]. Адаптація організму дитини до впливу різноманітних зовнішніх факторів визначає характер харчування [2, 3], при цьому нестача або надлишок окремих складових у раціоні харчування може призводити як до виражених проявів захворювання, так і до зниження загального рівня функціонування організму дитини [4–7].

Недостатність мікронутрієнтів у раціоні харчування дитячого населення залишається актуальною проблемою сьогодення [5]. Найбільш ефективним методом передбачення їх дефіцитів є стратегія, заснована на збільшенні споживання цих мікронутрієнтів разом з їжею [8].

У зв'язку з цим ВООЗ рекомендує регулярно проводити моніторинг щодо стану харчування дитячого населення та оцінювати рівень надходження з їжею основних груп продуктів харчування з метою корекції харчових раціонів.

Особливу увагу необхідно приділяти дітям з особливими потребами, до яких від-

несені діти з синдромом Дауна. На стоматологічному прийомі ми визначаємо аліментарний статус та особливості фактичного раціону дитини. Враховуючи той факт, що більшість дітей мають порушення обміну речовин, захворювання травної системи, алергози, з їхнього раціону видалені більшість продуктів. Окрім цього особливий психологічний статус дітей відбивається на процедурі годування дитини, її харчових пристрастях, звичках тощо.

Метою даного дослідження було проведення гігієнічного оцінювання рівнів надходження з їжею основних груп продуктів харчування та вивчення фактичних надходжень мікроелементів, які безпосередньо впливають на резистентність твердих тканин зубів у дітей з синдромом Дауна.

**Матеріал і методи.** Було проведено анкетне інтерв'ювання батьків, що мають дітей з синдромом Дауна, щодо переліку продуктів харчування, мікроелементний склад яких впливає на резистентність твердих тканин зубів, а також продуктів харчування, які формують карієсогенну ситуацію у порожнині рота. Методом тижневого відображення

© Р.С. Назарян, О.В. Искоростенська, 2015

основного харчування дітей з синдромом Дауна (щоденник харчування) було виявлено такі фактори, як різноманітність раціону харчування дитини, кількість прийомів споживання їжі за добу, характер їжі (превалювання вуглеводної їжі над білковою, м'якої над твердою, термічно переробленої над сирими овочами та фруктами та ін.), харчових звичок дітей, наявність факту «перекусів» між основними прийомами їжі, зловживання солодощами, газованими напоями, хлібобулочними виробами, виключення цілої групи продуктів із раціону (овочів, молочних продуктів) тощо.

В анкетному інтерв'юванні брали участь 19 батьків, що мають дітей з синдромом Дауна віком від 8 місяців до 17 років. В анкеті перелічені продукти харчування з високим вмістом мікроелементів, необхідних як для забезпечення фізіологічних процесів в організмі дитини взагалі, так і для нормального розвитку твердих тканин зубів дитини. Ставлення дітей до того чи іншого продукту харчування батьки відмічали у графах, які подано у табл. 1.

**Результати дослідження.** Подані дані свідчать про те, що більшість дітей віддає перевагу легкоферментуючим вуглеводам: білому хлібу – (52,6±11,8) %, булочкам – (36,8±11,4) %, печиву – (73,7±10,4) %, вафлям – (42,1±11,6) %, шоколадним цукеркам – (21,1±9,6) %, сухарикам – (26,3±10,4) % тощо. Тільки половина дітей любить молочні продукти харчування: молоко – (52,6±11,8) %, творог – (42,1±11,6) %, сир – (36,8±11,4) %, йогурт – (47,4±11,8) % тощо. Морепродукти та морську капусту, багаті на фтор і фосфор, діти не люблять.

Харчовий раціон дитини (щоденник харчування) оцінювали щодо вмісту в ньому кальцію, магнію, фосфору, міді, йоду, фтору, вітамінів В<sub>6</sub> і D згідно з показниками норми цих мікроелементів і вітамінів, які регламентовано діючим нормативним документом [9] та за допомогою комп'ютерної програми «Тест раціонального харчування», яка включає базу даних по хімічному складу продуктів харчування з урахуванням витрат при термічній обробці під час приготування їжі.

Таблиця 1. Анкета для батьків щодо харчових звичок дітей з синдромом Дауна

Продукти	Любить		Не любить		Любить, але прийом обмежений		Не любить, але Ви наполягаєте на споживанні	
	N	%	N	%	N	%	N	%
М'ясо (яловичина)	15	78,9±9,6	1	5,3±5,3	0	0,0±0,0	2	10,5±7,2
Печінка	6	31,6±11,0	4	21,1±9,6	1	5,3±5,3	4	21,1±9,6
Молоко	10	52,6±11,8	1	5,3±5,3	4	21,1±9,6	2	10,5±7,2
Сир (творог)	8	42,1±11,6	3	15,8±8,6	3	15,8±8,6	5	26,3±10,4
Йогурт	9	47,4±11,8	2	10,5±7,2	4	21,1±9,6	1	5,3±5,3
Твердий сир	7	36,8±11,4	4	21,1±9,6	1	5,3±5,3	3	15,8±8,6
Яйця	8	42,1±11,6	2	10,5±7,2	5	26,3±10,4	1	5,3±5,3
Морська риба	8	42,1±11,6	3	15,8±8,6	3	15,8±8,6	1	5,3±5,3
Морепродукти	1	5,3±5,3	7	36,8±11,4	1	5,3±5,3	1	5,3±5,3
Морська капуста	1	5,3±5,3	6	31,6±11,0	1	5,3±5,3	1	5,3±5,3
Капуста білокачанна	5	26,3±10,4	2	10,5±7,2	2	10,5±7,2	4	21,1±9,6
Капуста цвітна	8	42,1±11,6	2	10,5±7,2	2	10,5±7,2	7	36,8±11,4
Квасоля, горох	6	31,6±11,0	6	31,6±11,0	1	5,3±5,3	3	15,8±8,6
Буряк	5	26,3±10,4	5	26,3±10,4	2	10,5±7,2	4	21,1±9,6
Шампінйони	0	0,0±0,0	8	42,1±11,6	1	5,3±5,3	1	5,3±5,3
Зелені овочі	11	57,9±11,6	2	10,5±7,2	0	0,0±0,0	4	21,1±9,6
Яблуки	11	57,9±11,6	0	0,0±0,0	2	0,0±0,0	4	21,1±9,6
Банани	17	89,5±7,2	1	5,3±5,3	0	0,0±0,0	1	5,3±5,3
Агрus	5	26,3±10,4	3	15,8±8,6	1	5,3±5,3	0	0,0±0,0
Полуниця	9	47,4±11,8	0	0,0±0,0	5	26,3±10,4	2	10,5±7,2

Продовження табл. 1

Продукти	Любить		Не любить		Любить, але прийом обмежений		Не любить, але Ви наполягаєте на споживанні	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Горіхи	7	36,8±11,4	3	15,8±8,6	3	15,8±8,6	0	0,0±0,0
Шипшина (відвар)	5	26,3±10,4	6	31,6±11,0	2	10,5±7,2	2	10,5±7,2
Зелений чай	5	26,3±10,4	7	36,8±11,4	0	0,0±0,0	1	5,3±5,3
Чорний чай	6	31,6±11,0	5	26,3±10,4	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Кофе	0	0,0±0,0	8	42,1±11,6	0	0,0±0,0	0	0,0±0,0
Вівсяна каша	7	36,8±11,4	2	10,5±7,2	0	0,0±0,0	8	42,1±11,6
Перлова каша	1	5,3±5,3	5	26,3±10,4	1	5,3±5,3	3	15,8±8,6
Білий хліб	10	52,6±11,8	1	5,3±5,3	4	21,1±9,6	1	5,3±5,3
Хліб з висівками	7	36,8±11,4	4	21,1±9,6	0	0,0±0,0	1	5,3±5,3
Булочки	7	36,8±11,4	4	21,1±9,6	4	21,1±9,6	0	0,0±0,0
Печиво	14	73,7±10,4	2	10,5±7,2	2	10,5±7,2	0	0,0±0,0
Вафлі	8	42,1±11,6	3	15,8±8,6	2	10,5±7,2	0	0,0±0,0
Шоколадні цукерки	3	15,8±8,6	4	21,1±9,6	4	21,1±9,6	0	0,0±0,0
Льодяники	2	5,3±5,3	6	31,6±11,0	2	10,5±7,2	0	0,0±0,0
Чіпси	1	5,3±5,3	4	21,1±9,6	3	15,8±8,6	0	0,0±0,0
Сухарики	5	26,3±10,4	4	21,1±9,6	1	5,3±5,3	0	0,0±0,0

Примітка. N – кількість відповідей.

Розрахунок та гігієнічне оцінювання харчового набору підбрані відповідно до розроблених та рекомендованих норм надходження основних харчових продуктів [10, 11]. Аналіз

проводили з урахуванням віку кожної дитини, її маси та зросту. Статистичні дані аналізу щоденників харчування дітей з синдромом Дауна подано у табл. 2.

Таблиця 2. Оцінка харчового раціону дітей з синдромом Дауна, %

Дитина, №	m-B <sub>6</sub>	m-D	m-Ca	m-Mg	m-P	m-Cu	m-I	m-F
1	64	14	61	131	86	72	46	21
2	63	2	50	117	72	60	43	18
3	116	1	31	98	50	60	23	17
4	252	151	102	165	87	137	212	7
5	75	6	47	67	81	95	40	29
6	62	2	55	119	76	62	44	18
7	50	3	46	75	54	81	14	9
8	59	10	36	66	72	47	24	5
9	68	5	34	59	72	65	70	9
10	85	15	43	57	68	57	23	7
11	90	6	23	162	70	55	30	8
12	42	2	35	107	78	94	24	6
13	71	8	53	91	82	45	25	5
14	69	10	26	48	67	54	33	8
15	47	1	34	124	84	126	23	8
16	86	18	29	59	54	100	51	8
17	70	1	12	49	40	42	12	3
18	63	4	66	65	61	64	22	8
19	68	7	29	62	56	82	32	10

Примітка. m – середнє значення добової норми мікроелементів та вітамінів для дитини.

За даними дослідження, лише одна дитина 8 місяців повною мірою згідно з показниками норми мікроелементів і вітамінів, які регламентовано діючим нормативним документом [9], отримує необхідну кількість вітамінів і мінералів завдяки включенню до раціону харчування дитячої поживної суміші.

Середні значення споживання мікронутрієнтів дітьми обстеженої групи з синдромом Дауна такі: m-B<sub>6</sub> – (79,4±13,04) %; m-D – (14,31±8,99) %; m-Ca – (42,93±6,37) %; m-Mg – (91,27±11,57) %; m-P – (68,86±4,30) %; m-Cu – (73,91±8,56) %; m-I – (42,04±12,82) %; m-F – (10,81±2,15) %.

Мінімальні значення споживання мікроелементів виявлено щодо вітаміну D [(14,31±8,99) %] та фтору [(10,81±2,15) %].

### Висновки

1. При обстеженні виявлено, що діти (переважно у віці від 7 до 17 років) без алергічних реакцій на ті чи інші продукти харчування мають харчові пристрасті, серед яких: споживання дуже великої кількості легкоферментуючих вуглеводів (булочки, білий хліб), кондитерських виробів (печиво, шоколадні цукерки, льодяники), «нездорової» їжі (чіпси, сухарики) та напоїв (солодкі газовані, соки), які діти споживають не в основні прийоми їжі, а постійно впродовж дня (у школі та вдома). А від більшості продуктів, які корисні, діти відмовляються.

Діти з синдромом Дауна не ополіскують порожнину рота після кожного прийому їжі (більшість обстежених дітей не в змозі сплюнути слину, воду тощо), а проведення гігієнічних процедур у дітей з синдромом Дауна завжди супроводжується низкою проблем для батьків, що провокує розвиток стоматологічних захворювань.

У зв'язку з цим для батьків дітей з синдромом Дауна сформульовано рекомендації: не перевищувати прийом їжі дитини більш ніж

4–5 разів на день, контролювати прийом названих продуктів та напоїв (включати їх до основних прийомів їжі), привчати дітей ополіскувати порожнину рота після кожного прийому їжі водою без газу. Дітям старшого віку давати жувальну гумку із ксилітом (у випадку, якщо дитина спроможна не ковтати гумку). Діти повинні жувати гумку протягом 5 хв під контролем батьків.

Ті корисні продукти харчування, від яких дитина відмовляється, добавляти в раціон у вигляді яскраво оформлених страв.

2. Гігієнічне оцінювання фактичного харчування обстежених дітей з синдромом Дауна дозволило встановити невідповідність рекомендованих норм харчового набору рівню споживання основних продуктів. У більшості випадків це пов'язано із супутньою соматичною патологією дітей з синдромом Дауна, а саме: захворюваннями серцево-судинної системи, гіпотиреозом, гомоцистеїнемією, підвищеним лактатом або лактозною недостатністю, дефектом ферментів фолатного циклу, алергози тощо. Обмеженість раціону харчування у деяких дітей з синдромом Дауна є вимушеною через вказані захворювання. Цей факт може негативно впливати на показники як загального, так і стоматологічного здоров'я цих дітей.

3. Отримані дані свідчать про те, що дотримання принципів раціонального харчування є необхідною складовою забезпечення загального та стоматологічного здоров'я дитячого населення з особливими потребами.

**Перспективність дослідження.** Індивідуальний підхід до визначення аліментарного статусу, зокрема, відносний захисний потенціал раціону маленького пацієнта, дозволяє своєчасно визначити належність дитини до групи ризику та обґрунтувати спрямовані лікувально-профілактичні заходи щодо профілактики стоматологічних захворювань на тлі нутрієнтних дефіцитів.

### Список літератури

1. Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий / [под ред. А. Robertson, С. Tirado, Т. Lobstein et al.] // Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, 2005. – № 96.

2. Глобальная стратегия ВОЗ в области рациона питания, физической активности и здоровья : утверждена Всемирной ассамблеей здравоохранения, резолюция 57.17 от 22 мая 2004 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа :

[http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy\\_english\\_web.pdf](http://www.who.int/dietphysicalactivity/strategy/eb11344/strategy_english_web.pdf).

3. План действий для Глобальной стратегии по профилактике неинфекционных болезней и борьбе с ними на 2008–2013 гг. Всемирная организация здравоохранения, 2008 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа :

<http://www.who.int/nmh/publications/789241597418/en/index.html>.

4. Микронутриенты в питании здорового и больного человека / [Тутельян В. А., Спиричев В. Б., Суханов Б. П., Кудашева В. А.]. – М. : Колос, 2002. – 423 с.

5. Изучение витаминного статуса и обеспеченности микро- и макроэлементами отдельных групп людей в различные периоды времени после аварии на ЧАЭС / В. Б. Спиричев, Г. В. Донченко, Н. В. Блажевич [и др.] // Укр. біохім. журн. – 2006. – Т. 78, № 2. – С. 5–26.

6. Назарян Р. С. Взаємний зв'язок фактичного харчування населення з виникненням захворювань пародонта / Р. С. Назарян // Галицький лікарський вісник. – 2005. – № 1. – С. 121–123.

7. Москальчук Л. В. Стан фактичного харчування населення України та вміст фолієвої кислоти / Л. В. Москальчук // Проблеми харчування. – 2014. – № 1. – С. 20–23.

8. Рациональная витаминпрофилактика и витаминотерапия / под ред. Г. В. Донченко. – К. : Здоров'я, 2008. – 407 с.

9. Норми фізіологічних потреб населення України в основних харчових речовинах та енергії : затверджено Наказом МОЗ України № 272 від 18.11.99 [Електронний ресурс]. – Режим доступу :

<http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/z0834-99>.

10. Набори продуктів харчування, набори непродовольчих товарів та набори послуг для основних соціальних і демографічних груп населення : затверджено постановою Кабінету Міністрів України № 656 від 14 квітня 2000 р. [Електронний ресурс]. – Режим доступу :

<http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=656-2000-%EF>.

11. Гуліч М. П. Задачі гігієни харчування в ХХІ столітті / М. П. Гуліч // Харчування як фактор формування здоров'я населення : міжнар. наук.-практ. конф. : тези доп. – К., 2003. – С. 56.

***Р.С. Назарян, О.В. Искоростенская***

#### **ОСОБЕННОСТИ РАЦИОНА ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДАУНА КАК ОДИН ИЗ ФАКТОРОВ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Проведена гигиеническая оценка фактического питания обследованных детей с синдромом Дауна. Установлено несоответствие рекомендованных норм пищевого набора уровню потребления основных продуктов. Ограниченность рациона питания у некоторых детей с синдромом Дауна является вынужденной из-за ряда общесоматических заболеваний. Этот факт может негативно влиять на показатели как общего, так и стоматологического здоровья этих детей.

**Ключевые слова:** фактическое питание, дети, синдром Дауна, стоматологическое здоровье.

***R.S. Nazaryan, O.V. Iskorostenska***

#### **DIETARY FEATURES OF CHILDREN WITH DOWN SYNDROME AS ONE OF THE RISK FACTORS OF DENTAL DISEASES' ONSET**

Hygienic assessment of an actual diet of the examined children with Down syndrome have been carried out. The incongruity of recommended diet norms, a level of consumption of main food products have been determined. Dietary restrictions of some children with Down syndrome are forced because of somatic diseases. This fact can have a negative impact on rates of both general and dental health of these children.

**Keywords:** actual diet, children, Down syndrome, dental health.

*Поступила 13.10.15*