



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА І КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

№ 2–3 (79–80), 2018

Експериментальна і клінічна медицина

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

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

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

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

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

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

Номер рекомендовано до друку
Вченою радою ХНМУ
(протокол № 6 від 14.06.18)

Підписано до друку 15.06.18
Ум. друк. арк. 11,37
Обл.-вид. арк. 13,5
Формат 60x84 1/8. Папір офс. Друк. офс.
Тираж 500 пр. Зам. № 18-33668

Надруковано у редакційно-видавничому
відділі ХНМУ

Головний редактор *В.М. ЛІСОВИЙ*

Перший заступник головного редактора
В.В. М'ясоєдов

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

Відповідальний секретар *О.Ю. Степаненко*

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

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

Видання індексується в Google Scholar

Електронні копії статей, що публікуються, надсилаються до Національної бібліотеки
ім. В. Вернадського для відкритого доступу в режимі online.

Реферати статей публікуються в «Українському реферативному журналі «Джерело»,
серія 4 «Медицина. Медичні науки»

ЗМІСТ / CONTENT

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА	THEORETICAL AND EXPERIMENTAL MEDICINE
Ковальчук І.М., Гжегоцький М.Р., Ковальчук С.М. Зміни жирнокислотного складу загальних ліпідів тканин печінки і міокарда щурів за умов попереднього застосування донора сірководню під впливом малих доз іонізуючого випромінювання	Kovalchuk I.M., Gzhegotsky M.R., Kovalchuk S.M. Changes of the fatty acid composition of common lipids of liver and myocardium tissues of rats under the conditions of the previous application of hydrogen sulfide donor under the influence of low doses of ionizing radiation
5	5
Коцар О.В. Пріони і пріонні хвороби: сучасний погляд на проблему	Kotsar O.V. Prions and prion diseases: a modern look at the problem
16	16
Кузнецова М.А. Влияние рациона питания с дефицитом питательных веществ на морфофункциональное состояние печени беременных крыс	Kuznetsova M.O. The effect of food ration with dietary deficiency on the morphofunctional state of pregnant rats' liver
24	24
Любченко А.В., Кравцов Н.С. Изучение процессов остеогенеза костной ткани крыс при имплантации с использованием синтетического материала Easy-graft и мембраны Hyprosorb (Экспериментально-морфологическое исследование)	Lyubchenko A.V., Kravtsov N.S. Study of osteogenesis processes of bone tissue of rats at implantation using synthetic material Easy-graft and membrane Hyprosorb (Experimental-morphological study)
30	30
Письменная О.Т. Состояние прооксидантной и антиоксидантной системы в мягких тканях полости рта у потомства крыс, получавших несбалансированное питание в течение беременности	Pysmennna O.T. Status of prooxidant and antioxidant system in the soft tissue of oral cavity of the rat's offspring keeping to unbalanced nutrition
35	35
Попадюк О.Я. Результати застосування біодеградуєчих полімерних матеріалів у лікуванні опікових ран шкірних покривів ІІІБ ступеня в експерименті	Popadyuk O.Ya. Results of biodegradable polymeric materials application in the treatment of skin ІІІВ degree burns in the experiment
41	41
Рамазанов В.В., Воловельская Е.Л., Нипот Е.Е., Ершов С.С., Ершова Н.А., Руденко С.В., Рязанцев В.В., Бондаренко В.А. Дисфункция эритроцитов в условиях нитрооксидативного стресса при развитии сосудистой патологии	Ramazanov V.V., Volovelskaya Ye.L., Nipot Ye.Ye., Yershov S.S., Yershova N.A., Rudenko S.V., Ryazantsev V.V., Bondarenko V.A. Dysfunction of erythrocytes in the conditions of nitrooxidative stress in the development of vascular pathology
50	50
Сорокіна О.Г. Характеристика показателей гуморального иммунитета у хворих на ВЕБ-інфекцію	Sorokina O.G. Characteristics of indicators of humoral immunity in patients with chronic VEB-infection
57	57
Сорочан П.П., Громакова І.А., Прохач Н.Е., Кузьменко О.В., Громакова І.С. Зміни субпопуляційного складу лімфоцитів після променевого лікування хворих на рак тіла матки з ожирінням	Sorochan P.P., Gromakova I.A., Prokhach N.E., Kuzmenko E.V., Gromakova I.S. Changes of subpopulation composition of lymphocytes after radical treatment of patients with uterine cancer with obesity
61	61

MEDICAL RADIOLOGY

Ivanenko M.O. *Laser flow cytometry: physical basis and its application in the phagocytic process assessment*

ТЕРАПІЯ

Біловол О.М., Топчій І.І., Кірієнко О.М., Денисенко В.П., Кірієнко Д.О. *Визначення стану оксидативного стресу, активності PON1 та ліпідного спектра у хворих на діабетичну нефропатію та гіпертонічну хворобу*

Стрільчук Л.М. *Механізми холецистокардіальних взаємодій (Огляд літератури та власні дослідження)*

Топчій І.І., Семенових П.С., Гальчінська В.Ю., Щербань Т.Д., Якименко Ю.С. *Стан функціонального ниркового резерву у хворих на цукровий діабет 2-го типу*

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

Строєнко К.С., Хижняк А.А., Остапєць М.О. *Дослідження когнітивних функцій у хворих працездатного віку на гострий інфаркт міокарда*

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

Марута Н.А., Явдак І.А., Панько Т.В., Колядко С.П., Федченко В.Ю., Семикина Е.Е., Каленская Г.Ю., Линская Е.И. *Особенности психического здоровья у внутренне перемещённых лиц*

Петухова И.С., Васильева О.А., Бондарь О.Б. *Болезнь Паркинсона и комплексная медикаментозная терапия на ранних стадиях заболевания*

ХІРУРГІЯ

Бойко В.В., Микитин В.З., Пак В.Я., Макаров В.В., Тарасенко Л.Г. *Назоінтестинальна інтубація і корекція ентеральної недостатності при спайковій непрохідності кишечника*

Грома В.Г., Бойко В.В., Вьун С.В., Макаров В.В., Цодиков В.В. *Эндоскопическая оценка заживления пищевода-тонкокишечного анастомоза*

Пасичный Д.А. *Пластика дефектов скальпа местными кожно-надкостничными лоскутами с осевым кровоснабжением*

МЕДИЧНА РАДІОЛОГІЯ

Іваненко М.О. *Лазерна проточна цитометрія: фізичні основи і її застосування в оцінці фагоцитарного процесу*

THERAPY

Belovol A.N., Topchii I.I., Kirienko O.M., Denisenko V.P., Kirienko D.A. *Determination state of oxidative stress, PON1 activity and lipid spectrum in patients with diabetic nephropathies and hypertension diseases*

Strilchuk L.M. *Mechanisms of cholecystocardial interactions (Literature review and own investigations)*

Topchii I.I., Semenovych P.S., Galchinskaya V.Yu., Shcherban T.D., Yakimenko Yu.S. *Renal functional reserve in patients with type 2 diabetes mellitus*

INTENSIVE THERAPY

Stroenko K.S., Khizhnyak A.A., Ostapets M.O. *Research of cognitive functions in working-age patients with acute myocardial infarction*

NEUROLOGY AND PSYCHIATRY

Maruta N.A., Yavdak I.A., Panko T.V., Kolyadko S.P., Fedchenko V.Yu., Semikina Ye.Ye., Kalenskaya G.Yu., Linskaya Ye.I. *Peculiarities of mental health in internally displaced persons*

Petukhova I.S., Vasilyeva O.A., Bondar O.B. *Parkinson's disease and integrated medicinal therapy at the early stages of disease*

SURGERY

Boiko V.V., Mykutyv V.Z., Pak V.Ya., Makarov V.V., Tarasenko L.G. *Nasointestinal intubation and renewal of intestinal insufficiency in a patients with acute small bowel obstruction*

Groma V.G., Boyko V.V., Vyun S.V., Makarov V.V., Tsodikov V.V. *Endoscopic evaluation of healing of gastrointestinal anastomosis*

Pasichny D.A. *Scalp defects repair by the local periosteocutaneous axial flaps*

УРОЛОГІЯ

Лесовой В.Н., Андоньева Н.М., Валковская Т.Л. Дифференцированный подход к лечению ренальной остеодистрофии у пациентов с хронической болезнью почек 5D стадии 136

Лісовий В.М., Андон'єва Н.М., Поляков М.М., Гуц О.А., Дубовик М.Я., Колупаєв С.М. Альтернативний підхід до корекції уремічного синдрому у пацієнтки з пухлиною нирки на фоні цукрового діабету 141

Сорокина И.В., Мирошниченко М.С., Арсеньев А.В. Органометрические особенности мочевого пузыря доношенных плодов и новорождённых, развивавшихся в условиях материнской преэклампсии 146

UROLOGY

Lesovoy V.N., Andoniev N.M., Valkovskaya T.L. A differentiated approach in the treatment of renal osteodystrophy in patients with chronic disease kidney 5D stage 136

Lisovyi V.M., Andoniev N.M., Poliakov M.M., Huts O.A., Dubovyk M.Y., Kolupaiev S.M. Alternative approach to correction of uremic syndrome for patient with kidney tumour against a background of diabetes 141

Sorokina I.V., Myroshnychenko M.S., Arseniev O.V. Organometrical peculiarities of the full-term fetuses and newborns bladder developed under the maternal preeclampsia condition 146

СУДОВА МЕДИЦИНА

Козерацька О.А. Вплив соціально-демографічних факторів на судово-психіатричну оцінку осіб, які скоїли кримінальні правопорушення на сексуальному ґрунті 153

СТОМАТОЛОГІЯ

Ключка Є.О., Соколова І.І. Предиктори розвитку запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції 159

Куцевляк В.І., Боян А.М. Дослідження розповсюдженості і взаємозв'язків різних етіопатогенетичних чинників розвитку м'язово-суглобової дисфункції скронєво-нижньощелепного суглоба 165

Стеблянко А.А., Григоров С.М. Спектроскопія комбінаційного розсіяння світла ротової рідини при лікуванні гострого гнійного одонтогенного періоститу челюстей 175

РЕЦЕНЗІЇ

Жванко Л.М. Рецензія на монографію Т.Ю. Робака, В.Г. Ільїна «Харківська охорона здоров'я в післявоєнний радянський період (1945–1991 рр.)» 181

FORENSIC MEDICINE

Kozeratskaya O.A. Influence of social-demographic factors on judge-psychiatric assessment of persons, what is the criminal legal infringement on sexual soil 153

STOMATOLOGY

Kliuchka Ye.A., Sokolova I.I. Predictors of development of inflammatory parodontal diseases in adolescent girls with menstrual dysfunction 159

Kutsevlyak V.I., Boyan A.M. Research of the prevalence and correlation various factors interrelations in the development of muscle and joint dysfunction of temporomandibular joint 165

Steblyanko A.A., Grigorov S.M. Spectroscopy of combination light scattering of light liquid light in treatment of acute purpose odontogenic periostitis of jaws 175

REVIEWS

Zhvanko L.M. Review of the monograph I.Yu. Roback, V.G. Ilyin «Kharkiv Health Care in the postwar-soviet period (1945–1991)» 181

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

УДК 612.397.23:(611.127+611.36).014.481-019:546.221

*І.М. Ковальчук, М.Р. Гжегоцький, С.М. Ковальчук**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького***ЗМІНИ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЗАГАЛЬНИХ ЛІПІДІВ
ТКАНИН ПЕЧІНКИ І МІОКАРДА ЩУРІВ
ЗА УМОВ ПОПЕРЕДНЬОГО ЗАСТОСУВАННЯ ДОНОРА СІРКОВОДНЮ
ПІД ВПЛИВОМ МАЛИХ ДОЗ ІОНІЗУЮЧОГО ВИПРОМІНЮВАННЯ**

Встановлено, що введення донора гідросульфиду дозою 7,4 мг/кг призводить до модифікації жирнокислотного складу загальних ліпідів тканин печінки та міокарда щурів, що полягає у зниженні рівня окремих насичених жирних кислот, зростанні вмісту омега-3 поліненасичених жирних кислот, збільшенні співвідношення омега-3/омега-6. Ці зміни виявляються через 30 хв після введення NaHS і утримуються впродовж доби. Після опромінення дозою 2 Гр (через 1 добу) виявлено зниження омега-3 поліненасичених жирних кислот, зменшення співвідношення омега-3/омега-6, підвищення рівня насичених жирних кислот. Зміни жирнокислотного складу більш виражені у тканині печінки порівняно з міокардом. Попереднє до дії радіації введення NaHS зумовлює відновлення вмісту більшості поліненасичених і насичених жирних кислот, показника омега-3/омега-6 у досліджуваних тканинах до рівня контролю.

Ключові слова: жирні кислоти, загальні ліпіди, іонізуюче випромінювання, донор сірководню, міокард, печінка, омега-3 і омега-6 поліненасичені жирні кислоти.

Вступ

Значний обсяг наукових даних останніх років вказує на важливу функцію жирних кислот, особливо поліненасичених, у реалізації та регуляції фізіологічних і біохімічних процесів в організмі за умов норми та у розвитку адаптаційних реакцій до дії екстремальних чинників різної природи [1]. З іншого боку, за умов зміни інтенсивності фізіологічних процесів в організмі, а особливо при патологічних станах, змінюється як кількісна, так і якісна характеристика ліпідів [2]. Для забезпечення адекватного рівня метаболізму органів і тканин необхідним є надходження достатньої кількості поліненасичених жирних кислот, які не синтезуються в організмі [3]. Дані численних наукових досліджень свідчать про широкий спектр біологічної дії поліненасичених жирних кислот, що проявляється в позитивному впливові на більшість фізіологічних процесів і обмін речовин у цілому.

Так, лінолева та ліноленова жирні кислоти проявляють в організмі антиліпогенний та антихолестериногенний ефект [4].

Жирні кислоти забезпечують важливі процеси росту, розвитку тощо. Ці життєво важливі функції вони виконують у зв'язку з високою енергетичною цінністю та впливом на тканинний метаболізм і основний обмін речовин [5]. Жирні кислоти триацилгліцеролів є джерелом низки важливих біологічних речовин (простагландинів, лейкотрієнів, тромбоксанів) і беруть участь у їх синтезі [6]. Важливим є той факт, що омега-3 та омега-6 поліненасичені жирні кислоти знижують ризик розвитку кардіоваскулярних захворювань, ендокринних розладів, ожиріння тощо [7]. Ці класи поліненасичених жирних кислот є антагоністами в ліпідному метаболізмі, що вимагає їх оптимального співвідношення [8, 9]. Дані клінічних досліджень останніх років свідчать про тісний зв'язок між дисліпідемією та атеро-

склерозом [10, 11]. Крім того, ліпідний компонент мембран є чутливим до дії патологічних чинників і бере безпосередню участь у компенсаторно-приспосувальних реакціях за умов впливу екстремальних факторів на живий організм [12,13]. Зокрема, вплив іонізуючого випромінювання на організм проявляється різноманітними реакціями на мембранно-клітинному рівні, де основним субстратом процесів ліпідної пероксидації є переважно поліненасичені жирні кислоти, що залучаються у розвиток оксидативного стресу [14–16].

Значна кількість сучасних наукових досліджень останніх років пов'язана з вивченням механізмів регуляторних ефектів відомих клітинних газотрансмітерів, зокрема сірководню (H_2S) [17]. Загальний фізіологічний вплив цієї молекули пов'язаний з її властивістю модулювати практично всі фізіологічні функції в живому організмі [18]. Основні ефекти цей клітинний модулятор виявляє у серцево-судинній системі, гастроінтестинальному тракту та нервовій системі [19, 20]. Водночас у сучасній літературі практично відсутні дані про розвиток приспосувальних реакцій за умов впливу іонізуючого випромінювання на фоні застосування позитивних біологічних ефектів цього газотрансмітера. Тому актуальним видається дослідження можливості модифікації компенсаторно-приспосувальних реакцій до дії радіації при залученні паракринних регуляторних H_2S -залежних механізмів.

Мета даного дослідження полягала у вивченні змін жирнокислотного складу загальних ліпідів тканин печінки і серця за умов впливу іонізуючого випромінювання та попереднього до дії радіації застосування донора сірководню.

Матеріал і методи

Експериментальні дослідження були виконані на 30 статевозрілих щурах-самцях масою 180–200 г. Усі експерименти проводились з дотриманням принципів біоетики відповідно до положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986), загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001). Усі експерименти ухвалені Комісією з біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького від 20.01.2015, Протокол № 1.

Тварини були розділені на п'ять груп: 1-ша – контрольна – введення 0,9%-вого розчину NaCl в аналогічному до дослідних груп щурів режимі; 2-га і 3-тя – дослідні – введення розчину NaHS, дослідження жирнокислотного складу загальних ліпідів проводили через 30 хв та 1 добу відповідно; 4-та – опромінення дозою 2 Гр; 5-та – введення NaHS + опромінення. Розчин NaHS вводили інтраперитонеально дозою 7,4 мг/кг (Sigma Aldrich, USA). Опромінення тварин здійснювали однофракційно тотально телегаматерапевтичним пристроєм «Терагам» (джерело ^{60}Co) при потужності дози 0,393 м³/с і відстані джерело-поверхня 0,8 м. Поглинена сумарна доза становила 2 Гр. Під час опромінення тварин поміщали в індивідуальні клітки-фіксатори.

Визначення жирнокислотного складу загальних ліпідів печінки і серцевого м'яза визначали методом газорідинної хроматографії за Й. Ф. Рівісом [21]. Для дослідження фрагменти тканин печінки і міокарда фіксували хлороформ-метанольною сумішшю (2:1). Визначення метилових ефірів жирних кислот здійснювали на газорідинному хроматографі «Chrom-5» (Laboratorni pristroje, Praha) із полум'яно-іонізаційним детектором (FID) у таких умовах: колонка (стальна нержавіюча) довжиною 3700 мм із внутрішнім діаметром 3 мм, що заповнена сорбентом Chromaton-N-AW із розміром частинок 60–80 меш, силанізованим HMDS (гексаметилдисилізаном); рухома фаза: азот хімічно чистий та осушений; швидкість рухомої фази – 65 мл/хв при вхідному тиску $1,5 \cdot 10^5$ Па. Ізотермічний режим роботи колонки з полярною рідкою фазою утримувався при температурі 196 °С, а випаровувача й детектора – при 245 °С. Запис результатів хроматографічного аналізу – диференціальний.

Одержаний цифровий матеріал опрацьовано методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента. Зміни вважалися вірогідними при $p < 0,05$. Для розрахунків було використано програму Microsoft® Excel®, 2011.

Результати та їх обговорення

Встановлено, що на 30-й хвилині з часу введення донора сірководню рівень насичених жирних кислот у складі загальних ліпідів знижується щодо контролю як у тканині печінки, так і в тканині міокарда (табл. 1, 2). Так, у тканині серця відмічено вірогідне зниження вмісту капринової (C10:0) і лауринової

Таблиця 1. Жирнокислотний склад загальних ліпідів печінки щурів за умов попереднього застосування донора сірководню до дії радіації, ($M \pm m$) % ($n=6$)

Жирні кислоти, код	Контроль	NaHS 30 хв	NaHS 1 доба	Радіація 1 доба	NaHS+радіація 1 доба
Каприлова 8:0	0,113±0,008	0,075±0,006*	0,0870±0,007*	0,155±0,012*	0,132±0,010*
Капринова 10:0	0,200±0,016	0,150±0,013*	0,172±0,011*	0,200±0,018	0,190±0,017
Лауринова 12:0	0,300±0,014	0,240±0,016*	0,252±0,017*	0,339±0,023*	0,300±0,021
Міристинова 14:0	0,488±0,026	0,420±0,021*	0,439±0,022*	0,576±0,039*	0,515±0,031
Пентадеканова 15:0	0,288±0,023	0,238±0,021*	0,270±0,022	0,290±0,024	0,284±0,023
Пальмітинова 16:0	5,600±0,380	5,190±0,354	5,432±0,375	6,030±0,430	5,673±0,415
Стеаринова 8:0	8,601±0,422	8,090±0,418	8,170±0,425	9,632±0,494*	8,902±0,475
Арахідова 20:0	0,200±0,012	0,150±0,012*	0,172±0,130*	0,226±0,013*	0,209±0,012
Пальмітоолеїнова 16:1	1,010±0,080	1,007±0,070	1,010±0,090	1,070±0,090	1,030±0,080
Олеїнова 18:1	31,300±2,705	31,800±2,902	31,394±3,001	30,300±3,010	1,030±0,080
Ейкозаснова 20:1	0,163±0,006	0,180±0,008*	0,178±0,008	0,170±0,008	0,166±0,007
Лінолева 18:2	16,350±1,200	16,088±1,290	16,023±1,170	16,840±1,310	16,187±1,260
Ейкозациєнова 20:2	0,306±0,010	0,250±0,013*	0,266±0,014*	0,330±0,013*	0,321±0,016
Докозациєнова 22:2	1,200±0,060	1,080±0,050*	1,164±0,063	1,240±0,070	1,248±0,074
Ліноленова 18:3	6,701±0,315	7,360±0,334*	7,170±0,380	6,025±0,353	6,433±0,410
Ейкозатриєнова 20:3	2,405±0,140	2,340±0,160	2,284±0,190	2,860±0,210*	2,742±0,170*
Докозатриєнова 22:3	1,412±0,035	1,617±0,041*	1,567±0,039*	1,023±0,036*	1,384±0,037
Арахідонова 20:4	6,090±0,490	5,800±0,510	5,846±0,530	6,310±0,570	6,480±0,530
Докозатетраєнова 22:4	2,850±0,017	2,680±0,019	2,708±0,019	3,240±0,021*	3,078±0,020
Ейкозапентаєнова 20:5	1,750±0,095	1,964±0,110*	1,925±0,101*	1,296±0,105*	1,680±0,125
Докозапентаєнова 22:5	5,480±0,425	5,870±0,470	5,918±0,515	5,050±0,415	5,425±0,430
Докозагексаєнова 22:6	6,805±0,315	7,173±0,480	7,145±0,475	6,031±0,375*	6,533±0,420
Сума насичених	15,790±1,230	14,553±1,260	14,994±1,320	17,448±1,430	16,215±1,390
Сума ненасичених	83,822±6,103	85,144±6,545	84,598±6,439	81,955±6,257	83,052±6,183
Сума мононенасичених	32,473±2,100	32,987±2,700	32,582±2,600	31,540±2,400	31,870±2,490
Сума поліненасичених	51,349±4,360	52,157±4,400	52,016±4,320	50,415±4,340	51,182±4,380
Індекс насиченості	0,190±0,008	0,170±0,007*	0,180±0,080	0,210±0,010*	0,200±0,010
Омега-3	20,736±1,700	22,367±2,030	22,158±2,010	19,425±1,600	20,071±1,700
Омега-6	8,001±2,100	27,093±2,190	27,127±2,200	29,750±2,300	28,479±2,320
Омега-3/омега-6	0,740±0,030	0,830±0,040*	0,820±0,040*	0,650±0,030*	0,700±0,030

Таблиця 2. Жирнокислотний склад загальних ліпідів міокарда щурів за умов попереднього застосування донора сірководню до дії радіації, (M±m) % (n=6)

Жирні кислоти, код	Контроль	NaHS 30 хв	NaHS 1 доба	Радіація 1 доба	NaHS+радіація 1 доба
Каприлова 8:0	0,078±0,004	0,073±0,005	0,074±0,006	0,089±0,006*	0,084±0,005
Капринова 10:0	0,190±0,008	0,171±0,007*	0,173±0,008	0,228±0,009*	0,209±0,009*
Лауринова 12:0	0,300±0,013	0,270±0,014*	0,270±0,014*	0,318±0,015	0,306±0,014
Міристинова 14:0	0,460±0,021	0,402±0,020*	0,409±0,021*	0,529±0,032*	0,483±0,027
Пентадеканова 15:0	0,290±0,024	0,276±0,023	0,276±0,021	0,286±0,024	0,287±0,025
Пальмітинова 16:0	9,140±0,721	8,960±0,759	9,049±0,789	9,230±0,795	9,140±0,753
Стеаринова 8:0	11,98±0,921	11,740±0,943	11,980±0,951	12,220±0,987	11,980±0,947
Арахінова 20:0	0,310±0,014	0,282±0,013*	0,279±0,014	0,357±0,015*	0,326±0,014
Пальмітоолеїнова 16:1	0,980±0,070	0,983±0,079	0,980±0,075	0,996±0,086	0,980±0,079
Олеїнова 18:1	43,200±2,920	43,250±3,115	43,200±3,050	43,114±2,952	43,632±3,911
Ейкозаєнова 20:1	0,180±0,011	0,184±0,012	0,182±0,012	0,184±0,013	0,182±0,013
Лінолева 18:2	7,990±0,518	7,390±0,520	7,750±0,580	8,437±0,611	8,070±0,615
Ейкозадиснова 20:2	0,290±0,013	0,258±0,014*	0,261±0,014*	0,325±0,016*	0,299±0,015
Докозадиснова 22:2	0,790±0,032	0,714±0,031*	0,730±0,033	0,656±0,031*	0,743±0,038
Ліноленова 18:3	4,350±0,210	4,611±0,212*	4,440±0,280	4,176±0,267	4,393±0,269
Ейкозатриснова 20:3	3,330±0,171	3,200±0,162	3,200±0,164	3,563±0,180	3,360±0,168
Докозатриснова 22:3	0,960±0,442	1,066±0,051*	1,040±0,050	0,845±0,039*	0,930±0,042
Арахідонова 20:4	4,340±0,230	4,166±0,210	4,210±0,248	4,514±0,301	4,340±0,240
Докозатетраєнова 22:4	2,060±0,120	1,936±0,110	1,957±0,125	2,101±0,139	2,060±0,140
Ейкозапентаєнова 20:5	1,170±0,042	1,322±0,050*	1,290±0,048	1,030±0,045*	1,120±0,041
Докозапентаєнова 22:5	3,290±0,212	3,650±0,237	3,389±0,254	3,060±0,210	3,158±0,248
Докозагексаєнова 22:6	4,230±0,280	4,124±0,273	4,234±0,289	4,103±0,310	4,235±0,290
Сума насичених	22,760±1,810	22,174±1,612	22,510±1,782	23,257±1,970	22,815±1,910
Сума ненасичених	77,240±5,850	76,854±5,770	76,853±5,920	76,631±5,650	77,502±6,150
Сума мононенасичених	44,400±3,260	44,417±3,280	44,362±3,210	43,821±3,100	44,794±3,520
Сума поліненасичених	32,800±2,650	32,437±2,460	32,491±2,420	32,810±2,690	32,708±2,750
Індекс насиченості	0,290±0,010	0,290±0,010	0,290±0,010	0,300±0,150	0,290±0,180
Омега-3	14,000±1,300	14,773±1,400	14,383±1,380	13,214±1,430	13,836±1,490
Омега-6	18,000±1,410	16,950±1,312	17,378±1,380	18,940±1,454	18,129±1,428
Омега-3/омега-6	0,790±0,030	0,870±0,040*	0,830±0,040	0,700±0,030*	0,760±0,030

кислот (C12:0) на 10%, міристинової (C14:0) – на 13% стосовно контролю (рис. 1). У печінці найбільшою мірою щодо контролю зменшується рівень каприлової кислоти (C8:0) на 33%, капринової (C10:0) – на 25%, лауринової (C12:0) – на 20%, міристинової (C14:0) – на 14%, пентадеканової (C15:0) – на 17%, арахінової (C20:0) – на 25% ($p < 0,05$), рис. 1. У досліджуваних тканинах зафіксовано тенденцію до зменшення вмісту пальмітинової (C16:0) і стеаринової (C18:0) кислот, питома вага яких найбільша серед насичених жирних кислот у складі загальних ліпідів. Отже, під впливом H_2S ступінь зменшення вмісту насичених жирних кислот і змін окремих типів насичених жирних кислот у печінці більш виражений порівняно з міокардом. Про це також свідчить зниження стосовно контролю індексу насиченості (на 11%) у тканині печінки, тоді як у тканині серця цей показник практично не змінився. Через 1 добу з часу введення NaHS рівень названих насичених жирних кис-

лот залишається достовірно нижчим щодо контролю. Водночас у тканині печінки вміст каприлової кислоти (C8:0) на 16%, капринової (C10:0) – на 14%, пентадеканової (C15:0) – на 13%, арахінової (C20:0) – на 15% ($p < 0,05$) перевищував їх величини порівняно з попереднім терміном.

Встановлено також, що вплив NaHS у ранні терміни після його введення (через 30 хв) призводить до зміни композиції складу поліненасичених жирних кислот різних типів щодо контролю (табл. 1, 2). У досліджуваних тканинах зафіксовано зростання вмісту омега-3 жирних кислот, зокрема ейкозапентаєнової (C20:5) на 12 і 13%, а також докозатриєнової (C22:3) на 15 і 11% у печінці та міокарді відповідно (рис. 2). Крім того, у тканині печінки встановлено достовірне підвищення вмісту ліноленової (C18:3), а також тенденцію до зростання інших омега-3 жирних кислот як у печінці, так і в міокарді. Натомість відмічено тенденцію до зниження рівня омега-6 жирних

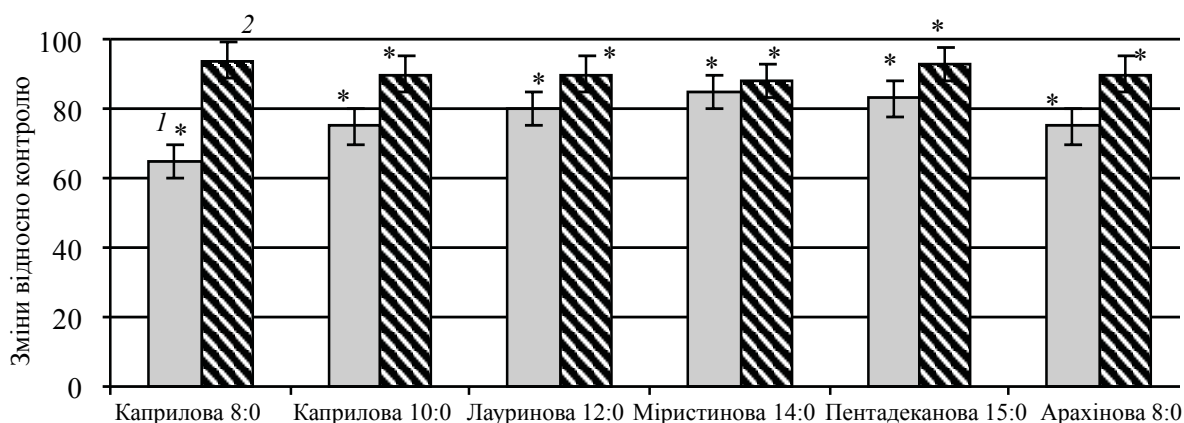


Рис. 1. Зміни вмісту окремих ненасичених жирних кислот у тканині печінки (1) і міокарда (2) через 30 хв після введення NaHS. * $p < 0,05$

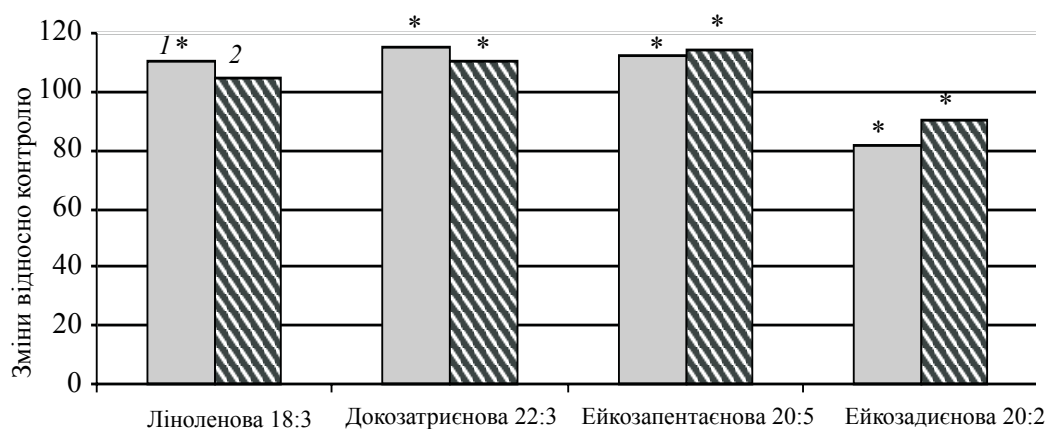


Рис. 2. Зміни вмісту окремих омега-3 і омега-6 поліненасичених жирних кислот у тканині печінки (1) і міокарда (2) через 30 хв після введення NaHS. * $p < 0,05$

кислот загальних ліпідів, серед яких достовірно зменшився вміст ейкозадисенової (C20:2) на 17% у печінці та на 11% у міокарді ($p < 0,05$). При цьому співвідношення поліненасичених жирних кислот омега-3/омега-6 зросло щодо контролю в обох тканинах на 12% ($p < 0,05$), рис. 3. Це є позитивною ознакою

Через 1 добу після введення NaHS співвідношення омега-3/омега-6 залишається достовірно вищим щодо контролю в тканині печінки та спостерігається тенденція до його збільшення в тканині міокарда.

Через 1 добу після дії іонізуючого опромінення тварин встановлено істотне підви-

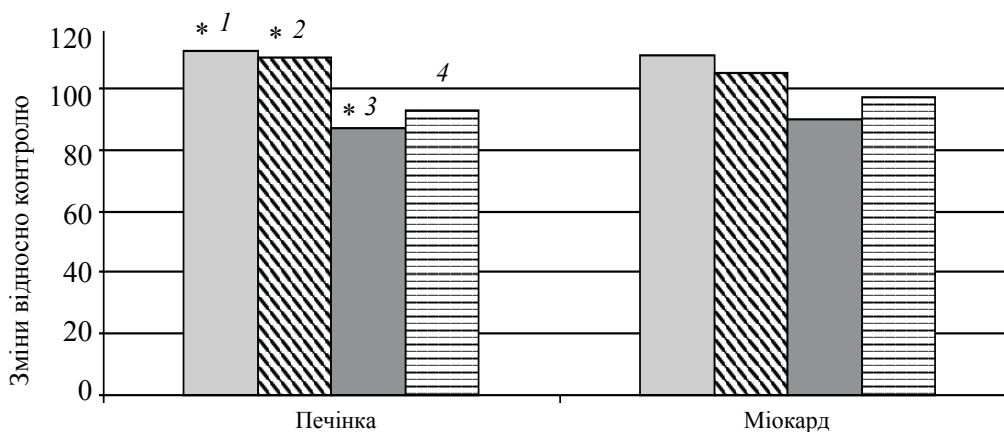


Рис. 3. Зміни співвідношення омега-3/омега-6 поліненасичених жирних кислот у тканині печінки (1) і міокарда (2) за умов дії радіації та попереднього застосування NaHS (30 мин) (1); NaHS (1 день) (2); Rad (1 день) (3); NaHS + Rad (1 день) (4). * $p < 0,05$

змін композиції жирнокислотного складу, оскільки характеризує оптимізацію обмінних процесів завдяки антиоксидантним, антиагрегантним, вазодилататорним властивостям омега-3 поліненасичених жирних кислот і їх метаболітів. Відомо, що омега-3 поліненасичені жирні кислоти в оптимальних фізіологічних концентраціях мають властивість заміщувати омега-6 поліненасичені жирні кислоти у чисельних клітинних процесах, а також ефекти омега-3 і омега-6 поліненасичених жирних кислот в організмі значною мірою зумовлені їх метаболітами [22]. Синтезовані з омега-3 та омега-6 поліненасичених жирних кислот ейкозаноїди мають протилежні характеристики. Для прикладу, простацикліни й тромбоксани, синтезовані з омега-3 поліненасичених жирних кислот, проявляють ефект вазодилатації, антиагрегантні та протизапальні властивості. На противагу, синтез простациклінів і тромбоксанів з омега-6 жирних кислот супроводжується протилежними ефектами вазоконстрикції, активації агрегації тромбоцитів, прозапальними механізмами [23]. Виявлена здатність омега-3 поліненасичених жирних кислот у тканині печінки пригнічувати синтез тригліцеролів, ліпопротеїнів дуже низької (ЛПДНЩ) та низької щільності (ЛПНЩ), сприяти ефективному холекінезу в комплексі забезпечує гіполіпемічний ефект цієї групи поліненасичених жирних кислот.

Зміна композиції поліненасичених жирних кислот щодо контролю рівня таких насичених жирних кислот у печінці та міокарді: каприлової (C8:0) – на 37 і 14%, міристинової (C14:0) – на 19 і 15%, арахінової (20:0) – на 13 і 15% ($p < 0,05$), табл. 1, 2. Крім того, зафіксовано вірогідне зростання вмісту лауринової (C12:0) та стеаринової (C18:0) жирних кислот у печінці та капринової (C10:0) у тканині міокарда ($p < 0,05$). Встановлено також зміни композиції поліненасичених жирних кислот. Під впливом радіації найбільшою мірою зменшується щодо контролю вміст ейкозапентасенової кислоти (C20:5) – на 26 і 12% ($p < 0,05$) у печінці та міокарді відповідно. Відмічено також достовірне зниження концентрації докозагексаєнової кислоти (C22:5) на 11% у печінці та докозатриєнової кислоти (C22:3) на 12% у міокарді, а також тенденцію до зниження вмісту інших омега-3 жирних кислот в обох досліджуваних тканинах. Це зменшення може бути пов'язане з інтенсифікацією пероксидного окиснення цих та інших поліненасичених жирних кислот під впливом іонізуючого випромінювання. З іншого боку, омега-3 поліненасичені жирні кислоти є одним з важливих чинників, що впливає на потужність антиоксидантної системи, активність якої є важливим показником гомеостазу-гомеокінезу як в умовах норми, так і за дії екстремальних факторів різної природи [24]. Разом з тим зафіксовано збільшення вмісту

омега-6 поліненасичених жирних кислот, найбільшою мірою ейкозатриєнової (C20:3), докозатетраєнової (C22:4) та ейкозадиєнової (C20:2) в печінці ($p < 0,05$). У міокарді відмічено достовірне підвищення ейкозадиєнової (C20:2), $p < 0,05$. Загалом відмічена тканнна специфіка характеру змін жирнокислотного спектра у складі загальних ліпідів досліджуваних тканин під впливом радіації. Більш виражені зміни вмісту жирних кислот у печінці порівняно з міокардом можуть свідчити про більшу чутливість цієї тканини до дії іонізуючого випромінювання на ранніх етапах пострадіаційного періоду. За умов іонізуючого опромінення співвідношення омега-3/омега-6 вірогідно зменшилось у тканині печінки на 12%, у тканині міокарда на 10% ($p < 0,05$), рис. 3. Це, відповідно, несприятливо позначається на реалізації обмінних реакцій клітинних і субклітинних структур, що визначають функції систем різного рівня організації.

За умов впливу радіації на фоні введення NaHS у тканині печінки відмічено зниження вмісту насичених жирних кислот: каприлової (C8:0) – на 15%, лауринової (C12:0) – на 11%, міристинової (C14:0) – на 10% щодо впливу іонізуючого опромінення, з яких лише концентрація каприлової (C8:0) кислоти залишається достовірно вищою щодо контролю (табл. 1, 2). Рівень інших насичених жирних кислот знизився порівняно з їх рівнем внаслідок радіації, проте збереглася тенденція до підвищення їх вмісту щодо контролю. В міокарді за цих умов також встановлено відновлення до величин контролю вмісту насичених жирних кислот, при цьому достовірно щодо дії радіації знизився рівень міристинової (C14:0) кислоти на 15% ($p < 0,05$). Зафіксовано зростання вмісту омега-3 поліненасичених жирних кислот щодо впливу радіації: ейкозопентаєнової (20:5), а також докозатриєнової (C22:3) на 35 та 10% у печінці та міокарді відповідно, тощо. Рівень омега-6 полінена-

сичених жирних кислот знизився порівняно з їх рівнем в групі тварин, що зазнавали дії радіації. Встановлено збільшення співвідношення омега-3/омега-6 щодо дії радіації з наближенням їх величини до рівня контролю в обох тканинах.

Висновки

Введення донора гідрогенсульфіду дозою 7,4 мг/кг призводить до модифікації жирнокислотного складу загальних ліпідів тканин печінки та міокарда, що полягає у зниженні рівня окремих насичених жирних кислот, зростанні вмісту омега-3 поліненасичених жирних кислот, збільшенні співвідношення омега-3/омега-6. Це є позитивною прогностичною ознакою змін композиції жирнокислотного складу і свідчить про оптимізацію обмінних процесів. Ці зміни виявляються через 30 хв після введення NaHS і утримуються впродовж доби. Після опромінення дозою 2 Гр (через 1 добу) виявлено зниження омега-3 поліненасичених жирних кислот, зменшення співвідношення омега-3/омега-6, підвищення рівня насичених жирних кислот. Зміни жирнокислотного складу більш виражені в тканині печінки порівняно з міокардом. Попереднє до дії радіації введення NaHS зумовлює відновлення вмісту більшості поліненасичених і насичених жирних кислот, показника співвідношення омега-3/омега-6 до значень контролю. Такий характер змін жирнокислотного складу загальних ліпідів, зумовлений попереднім до впливу радіації введенням донора H_2S , може оптимізувати ряд функціонально-метаболічних процесів, що забезпечує радіопротекторну здатність гідрогенсульфіду за дії низьких доз радіації.

Висловлюємо щире подяку за допомогу в реалізації методів дослідження головному науковому співробітнику Інституту сільськогосподарства Карпатського регіону, доктору сільськогосподарських наук Рівісу Йосипу Федоровичу.

Література

1. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies / S. Kar, M. Wong, E. Rogozinska, S. Thangaratinam // *Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. – 2016. – Vol. 198. – P. 40–46.
2. Гула Н.М. Вазоактивні метаболіти арахідонової кислоти в патогенезі гіпертонічної хвороби із супутнім ожирінням: можливі механізми та клінічне значення / Н.М. Гула, В.Г. Лизогуб., Ж.А. Хоменко // *Український кардіологічний журнал*. – 2002. – № 5. – С. 38–41.
3. Рівіс Й.Ф. Обмін жирних кислот у печінці та ріст коропів за різного рівня цинку та міді у комбікормі / Й.Ф. Рівіс, Н.Є. Янович // *Науковий вісник ЛНУВМБГ ім. Гжицького*. – 2014. – № 3 (60). – С. 264–273.

4. Дзябога Ю.З. Вплив риб'ячого жиру на жирнокислотний склад моноацилгліцеролів і діацилгліцеролів плазми крові печінки та скелетних м'язів щурів за експериментальної гіперхолестеринемії / Ю.З. Дзябога // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2012. – № 32. – С. 160–167.

5. Fatty acid pattern, oxidation products development, and antioxidant loss in muscle tissue of rainbow trout and *Dicentrarchus labrax* during growth / S. Passi, R. Ricci, S. Cataudella et al. // Journal of Agricultural and Food Chemistry. – 2004. – № 52 (9). – P. 2587–2592.

6. Вплив малих доз іонізуючої радіації та оксиду азоту на стан системи крові тварин / Н.К. Родіонова, О.Б. Ганжа, Л.І. Маковецька та ін. // Проблеми радіаційної медицини та радіобіології. – 2013. – Вип. 18. – С. 366–372.

7. Benes L.B. Omega-3 carboxylic acids monotherapy and combination with statins in the management of dyslipidemia / L.B. Benes, M.H. Bassi, N.S. Davidson. – Vascular Health and Risk Management. – 2016. – Vol. 12. – P. 481–490.

8. Label-free imaging and analysis of the effects of lipolysis products on primary hepatocytes / I.W. Shie, J. Wu, T. Weeks et al. // Journal of Biophotonics. – 2011. – Vol. 4 (6). – P. 425–434.

9. Docosahexaenoic acid inhibition of inflammation is partially via cross-talk between Nrf2/heme oxygenase 1 and IKK/NF- κ B pathways / Y.C. Yang, C.K. Lii, Y.L. Wei et al. // Journal of Nutritional Biochemistry. – 2013. – Vol. 24 (1). – P. 204–212.

10. The beneficial radioprotective effect of tomato seed oil against gamma radiation-induced damage in male rats / M.K. Ezz, N.K. Ibrahim, M.M. Said, M.A. Farrag // Journal of Dietary Supplements. – 2018. – Vol. 16. – P. 1–16.

11. Omega-3 polyunsaturated fatty acid has an anti-oxidant effect via the Nrf-2/HO-1 pathway in 3T3-L1 adipocytes / C. Kusunoki, L. Yang, T. Yoshizaki et al. // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2013. – Vol. 1. – P. 225–230.

12. Костюк С. Вплив гама-опромінення на жирнокислотний склад загальних ліпідів шкіри кролів / С. Костюк, О. Бусенко // Вісник Київського національного університету ім. Тараса Шевченка. – 2014. – № 3 (68). – С. 34–36.

13. 10 Gy total body irradiation increases risk of coronary sclerosis, degeneration of heart structure and function in a rat model / J.E. Baker, B.L. Fish, J. Su et al. // International Journal of Radiation Biology. – 2009. – Vol. 85 (12). – P. 1089–1100.

14. Костюк С.С. Жирнокислотний склад найдовшого м'яза спини кролів під впливом гама-радіації за дії піридоксину / С.С. Костюк, О.Т. Бусенко // Вісник Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, 2014. – Вип. 1 (17) – С. 75–79.

15. The production and composition of rats sebum is unaffected by 3 Gy gamma radiation / C. Lanz, M. Lodermann, J. Slavik et al. // International Journal of Radiation biology. – 2011. – Vol. 87. – P. 360–367.

16. Impact of 2.45 GHz microwave radiation on the testicular inflammatory pathway biomarkers in young rats: The role of gallic acid / M. Sayqin, H. Asci, O. Ozmen et al. // Environmental Toxicology. – 2016. – Vol. 31 (12). – P. 1771–1784.

17. Kimura H. Hydrogen polysulfide signaling along with hydrogen sulfide (H₂S) and nitric oxide (NO) / H. Kimura // Journal of Neural Transmission. – 2016. – Vol. 123 (11). – P. 1235–1245.

18. Magierowski M. Interaction between endogenous carbon monoxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastroprotection against acute aspirin-induced gastric damage / M. Magierowski, K. Magierowska, M. Hubalewska-Mazgaj et al. // Pharmacological Research. – 2016. – Vol. 114. – P. 235–250.

19. Protective effect of hydrogen sulphide against myocardial hypertrophy in mice / M. Shao, C. Zhuo, R. Jiang et al. // Oncotarget. – 2017. – Vol. 8. – P. 22344–22352.

20. Wallace J.L. Hydrogen sulfide: an endogenous mediator of resolution of inflammation and injury / J.L. Wallace, M.N. Muscara // Antioxidants & Redox Signaling. – 2012. – Vol. 17. – P. 58–67.

21. Кількісні хроматографічні методи визначення окремих ліпідів і жирних кислот у біологічному матеріалі / уклад. Й.Ф. Рівіс, Р.С. Федорук. – Львів, 2010. – 109 с.

22. Muir R. Modelling maternal obesity: the effects of a chronic high-fat, high-cholesterol diet on uterine expression of contractile-associated proteins and ex vivo contractile activity during labour in the rat / R. Muir, J. Ballan, M. Elmes et al. // Clinical Science (London). – 2016. – Vol. 130 (3). – P. 183–192.

23. Heyningen C. Lipoprotein-lipase deficiency: treatment with omega-3 fatty acids and holestyramine for severe gestational hypertriglyceridaemia and follow up over twenty years / C. Heyningen, I. Cozma, M. Arasaradnam // *International Journal of Case Reports in Medicine*. – 2013. – Vol. 7. – P. 1–7.

24. Жирні кислоти та їх похідні при патологічних станах / уклад. Н.М. Гула, В.М. Маргітич. – Київ: Наук. думка, 2009. – 336 с.

References

1. Kar S., Wong M., Rogozinska E., Thangaratinam S. (2016). Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: a systematic review and meta-analysis of randomized studies. *Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, vol. 198, pp. 40–46.

2. Hula N.M., Lyzohub V.H., Khomenko Zh.A. (2002). Vazoaktyvni metabolity arakhidonovoi kysloty v patohenezi hipertoničnoi khvoroby iz suputnim ozhyrinniam: mozhlyvi mekhanizmy ta klinichne znachennia [Vasoactive metabolites of arachidonic acid in the pathogenesis of hypertonic disease with concomitant obesity: possible mechanisms and clinical significance]. *Ukrainskyi Kardiologichnyi Zhurnal – Ukrainian Cardiology Journal*, № 5, pp. 38–41 [in Ukrainian].

3. Ravis Y.F., Yanovych N.Ye. (2014). Obmin zhyrnykh kyslot u pechintsi ta rist koropiv za riznoho rivnia tsynku ta midi u kombikormi [Exchange of fatty acids in the liver and growth of carps at different levels of zinc and copper in mixed fodder]. *Naukovyi visnyk LNUVMBH im. Gzhegotskoho – Scientific herald of LNUWMBG named after Gzhegotsky*, № 3 (60), pp. 264–273 [in Ukrainian].

4. Dlyaboha Yu.Z. (2012). Vplyv rybiachoho zhyru na zhyrnokyslotnyi sklad monoatsylhlitseroliv i diatsylhlitseroliv plazmy krovi pechinky ta skeletnykh miaziv shchuriv za eksperymentalnoi hiperkholesterynemii. [Influence of fish oil on fatty acid composition of monoacylglycerol and diacylglycerols of blood plasma of liver and skeletal muscles of rats in experimental hypercholesterolemia]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific herald of Uzhgorod University*, № 32, pp. 160–167 [in Ukrainian].

5. Passi S., Ricci R., Cataudella S., Ferrante I., De Simone F., Rastrelli L. (2004). Fatty acid pattern, oxidation products development, and antioxidant loss in muscle tissue of rainbow trout and *Dicentrarchus labrax* during growth. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, № 52 (9), pp. 2587–2592.

6. Rodionova N., Ganzha O., Makovetska L., Druzhina M.O., Muzaliyov I.I., Mikhailenko V.V. (2013). Vplyv malykh doz ionizuyuchoi radiatsii ta oksydu azotu na stan systemy krovi tvaryn [Effect of low dose ionising radiation and nitric oxide on the state of animal blood system]. *Problemy radiatsiinoi medytsyny ta radiobiologii – Problems of Radiation Medicine and Radiobiology*, № 18, pp. 366–372 [in Ukrainian].

7. Benes L.B., Bassi M.H., Davidson N.S. (2016). Omega-3 carboxylic acids monotherapy and combination with statins in the management of dyslipidemia. *Vascular Health and Risk Management*, vol. 12, pp. 481–490.

8. Shie I.W., Wu J., Weeks T., Zern M.A., Rutledge J.C., Huser T. (2011). Label-free imaging and analysis of the effects of lipolysis products on primary hepatocytes. *Journal of Biophotonics*, vol. 4 (6), pp. 425–434.

9. Yang Y.C., Lii C.K., Wei Y.L., Li C.C., Lu C.Y., Liu K.L. (2013). Docosahexaenoic acid inhibition of inflammation is partially via cross-talk between Nrf2/heme oxygenase 1 and IKK/NF- κ B pathways. *Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 24 (1), pp. 204–212.

10. Ezz M.K., Ibrahim N.K., Said M.M., Farrag M.A. (2018). The beneficial radioprotective effect of tomato seed oil against gamma radiation-induced damage in male rats. *Journal of Dietary Supplements*, vol. 16, pp. 1–16.

11. Kusunoki C., Yang L., Yoshizaki T., Nakagawa F., Ishikado A., Kondo M. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acid has an anti-oxidant effect via the Nrf-2/HO-1 pathway in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 1, pp. 225–230.

12. Kostyuk S., Busenko O. (2014). Vplyv hama-oprominennia na zhyrnokyslotnyi sklad zahalnykh lipidiv shkiry kroliv. [Effect of gamma-irradiation on fatty acid composition of common lipids of rabbit skin]. *Visnyk Kyivskoho natsionalnoho universytetu im. Tarasa Shevchenka – Bulletin of the Taras Shevchenko National University of Kyiv*, № 3 (68), pp. 34–36 [in Ukrainian].

13. 10 Gy total body irradiation increases risk of coronary sclerosis, degeneration of heart structure and function in a rat model / J.E. Baker, B.L. Fish, J. Su et al. // *International Journal of Radiation Biology*. – 2009. – Vol. 85 (12). – P. 1089–1100.

14. Kostyuk S.S., Busenko O.T. (2014). Zhyrnokyslotnyi sklad naidovshoho miazы spyny kroliv pid vplyvom hama-radiatsii za dii prydoksynu. [Fatty acid composition of the longest rabbit back muscle under the influence of gamma radiation under the action of pyridoxine]. *Visnyk Kyiivskoho natsionalnoho universytetu im. Tarasa Shevchenka – Bulletin of the Taras Shevchenko National University of Kyiv*, vol. 1 (17), pp. 75–79 [in Ukrainian].

15. Lanz C., Lodermann M., Slavik J. et al. (2011). The production and composition of rats sebum is unaffected by 3 Gy gamma radiation. *International journal of radiation biology*, vol. 87, pp. 360–367.

16. Sayqin M., Asci H., Ozmen O., Cankara F.N., Dincoglu D., Ilhan I. (2016). Impact of 2.45 GHz microwave radiation on the testicular inflammatory pathway biomarkers in young rats: The role of gallic acid. *Environmental Toxicology*, vol. 31 (12), pp. 1771–1784.

17. Kimura H. (2016). Hydrogen polysulfide signaling along with hydrogen sulfide (H₂S) and nitric oxide (NO). *Journal of Neural Transmission*, vol. 123 (11), pp. 1235–1245.

18. Magierowski M., Magierowska K., Hubalewska-Mazgaj M.3, Adamski J., Bakalarz D., Sliwowski Z. et al. (2016). Interaction between endogenous carbon monoxide and hydrogen sulfide in the mechanism of gastroprotection against acute aspirin-induced gastric damage. *Pharmacological Research*, vol. 114, pp. 235–250.

19. Shao M., Zhuo C., Jiang R., Chen G., Shan J., Ping J. et al. (2017). Protective effect of hydrogen sulphide against myocardial hypertrophy in mice. *Oncotarget*, vol. 8, pp. 22344–22352.

20. Wallace J.L., Muscara M.N. (2012). Hydrogen sulfide: an endogenous mediator of resolution of inflammation and injury. *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 17, pp. 58–67.

21. Rivis Y.F., Fedoruk R.S. (2010). *Kilkisni khromatohrafichni metody vyznachennia okremykh lipidiv i zhyrnykh kyslot u biolohichnomu materiali* [Quantitative chromatographic methods for the determination of individual lipids and fatty acids in a biological material]. Lviv, 109 pp. [in Ukrainian].

22. Muir R., Ballan J., Clifford B., McMullen S., Khan R., Shmygol A. et al. (2016). Modelling maternal obesity: the effects of a chronic high-fat, high-cholesterol diet on uterine expression of contractile-associated proteins and ex vivo contractile activity during labour in the rat. *Clinical Science (London)*, vol. 130 (3), pp. 183–192.

23. Heyningen C., Cozma I., Arasaradnam M. (2013). Lipoprotein-lipase deficiency: treatment with omega-3 fatty acids and colestyramine for severe gestational hypertriglyceridaemia and follow up over twenty years. *International Journal of Case Reports in Medicine*, vol. 7, pp. 1–7.

24. Hula N.M., Marhitych V.M. (2009). *Zhyrni kysloty ta iikh pokhidni pry patolohichnykh stanakh*. [Fatty acids and their derivatives in pathologic states]. Kyiv: Naukova Dumka, 336 pp. [in Ukrainian]

И.М. Ковальчук, М.Р. Гжегоцкий, С.Н. Ковальчук

ИЗМЕНЕНИЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СОСТАВА ОБЩИХ ЛИПИДОВ ТКАНЕЙ ПЕЧЕНИ И МИОКАРДА КРЫС ПРИ УСЛОВИИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ДОНОРА СЕРОВОДОРОДА ПОД ВЛИЯНИЕМ МАЛЫХ ДОЗ ИОНИЗИРУЮЩЕГО ИЗЛУЧЕНИЯ

Установлено, что введение донора гидрогенсульфида вызывает модификацию жирнокислотного состава фосфолипидов тканей печени и миокарда крыс, которая заключается в снижении уровня отдельных насыщенных жирных кислот, увеличении содержания омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, увеличении соотношения омега-3/омега-6. Эти изменения появляются через 30 мин после введения NaHS и удерживаются в течение суток. После излучения в дозе 2 Гр (через 1 сутки) зафиксировано снижение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, уменьшение соотношения омега-3/омега-6, увеличение уровня насыщенности жирных кислот. Изменения жирнокислотного состава более выражены в ткани печени по сравнению с миокардом. Предварительное к действию радиации введение NaHS приводит к восстановлению содержания большинства полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот, показателя омега-3/омега-6 в исследуемых тканях до уровня контроля.

Ключевые слова: жирные кислоты, общие липиды, ионизирующее излучение, донор сероводорода, миокард, печень, плазма крови, омега-3 и омега-6, полиненасыщенные жирные кислоты.

I.M. Kovalchuk, M.R. Gzhegotsky, S.M. Kovalchuk

CHANGES OF THE FATTY ACID COMPOSITION OF COMMON LIPIDS OF LIVER AND MYOCARDIUM TISSUES OF RATS UNDER THE CONDITIONS OF THE PREVIOUS APPLICATION OF HYDROGEN SULFIDE DONOR UNDER THE INFLUENCE OF LOW DOSES OF IONIZING RADIATION

It has been established that the introduction of a 7,4 mg/kg doses of hydrogen sulfide leads to a modification of the fatty acid composition of the common lipids of the liver and myocardium, which is to decreasing the level of some saturated fatty acids, increasing the content of omega-3 polyunsaturated fatty acids, increasing the ratio of omega-3/omega-6. These changes are detected after 30 minutes after the introduction of NaHS and are kept during the day. After irradiation with a dose of 2 Gy (after 1 day) detected decreasing of the omega-3 polyunsaturated fatty acids, decreasing in the ratio of omega-3/omega-6, increasing the level of saturated fatty acids. Changes in the fatty acid composition are more pronounced in the liver tissue than in the myocardium. The introduction of NaHS previous to radiation leads to the restoration of the content of most polyunsaturated and saturated fatty acids, the ratio of omega-3/omega-6 to the control level in the tissues under study.

Keywords: *fatty acids, common lipids, ionizing radiation, hydrogen sulfide donor, myocardium, liver, omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids.*

Надійшла до редакції 23.07.18

Контактна інформація

Ковальчук Ірина Миколаївна – асистент кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69.

Тел.: +380673719363.

E-mail: tarakanchikova@gmail.com.

Гжегоцький Мечислав Романович – доктор медичних наук, професор кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Ковальчук Світлана Миколаївна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри нормальної фізіології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

УДК 579.61:616.98:616.831-003.8-076-036.22

О.В. Коцар

Харківський національний медичний університет

ПРІОНИ І ПРІОННІ ХВОРОБИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Огляд присвячений пріонам – інфекційним білкам, що є збудниками ряду трансмісивних нейродегенеративних хвороб тварин і людини, які характеризуються тривалим інкубаційним періодом, прогресуючим перебігом, патологічними змінами, винятково в нервовій тканині, при відсутності ознак інфекційного запалення та імунної відповіді з неминучим летальним кінцем.

Ключові слова: пріони, пріонні хвороби, епідеміологічний нагляд, перспективи прижиттєвої діагностики.

Вступ

Пріонні хвороби – нейродегенеративні захворювання людей і тварин, що викликаються інфекційними білками – пріонами (Pr). До них відноситься група губчастих енцефалопатій, схожих за клінічними проявами та неврологічними змінами, які закінчуються летальним кінцем. Взагалі ці хвороби зустрічаються рідко, реєструються у вигляді спорадичних випадків, інфекційних і спадкових форм. У деяких випадках для розвитку захворювання необхідна комбінація спадкових і інфекційних чинників [1].

Історія пріонних захворювань бере початок у 1933 році, коли ісландські фермери закупили велику партію овець у Німеччині. Через кілька років серед цих тварин спостерігалася масова загибель. Причину цього захворювання вперше в 1954 р. вивчив доктор Б. Сігурдсон, який описав основні ознаки інфекційної хвороби: тривалий інкубаційний період, повільний прогресуючий характер, незвичайність ураження органів ЦНС та неминучість летального кінця [2]. Через три роки американський вчений Д. Гайдусек описав подібне захворювання, що спостерігалось у гірських районах на островах Малої Гвінеї серед канібалів. У той час це захворювання було відомо під назвою «куру». Уперше в 1959 р. американський вчений Б. Хедлоу звернув увагу на патологічну схожість між захворюваннями куру у людей та скрепі у овець [2]. Отже, проблема пріонної інфекції стала актуальною і для людської медицини.

Термін «пріон» (від лат. «protein») вперше запропонував Стенлі Б. Прузінер. Назва «пріон» означає, що це маленька білкова інфекційна частка. Пріони являють собою новий вид інфекційних агентів, що відрізняються від простіших, грибів, бактерій та вірусів. Вони не мають власної нуклеїнової кислоти і тому не розглядаються як традиційні збудники інфекції [3]. Етіологічним фактором цих захворювань є інфекційний білок (PrP^{Sc}), що виникає на посттрансляційному етапі внаслідок зміни нормального білка хазяїна (PrP^C). За своєю фізико-хімічною структурою білок PrP^C є сіалоглікопротеїном, який входить до складу зовнішньої клітинної мембрани, і приймає участь в ендцитозі та катаболізмі клітин. Найбільш високий рівень PrP^C знаходиться в нейронах, його можуть виробляти й інші клітини організму. Роль протеїн-пріону в організмі людини до кінця однак не вивчена. Вважають, що PrP^C є необхідним для нормальної функції, а також участі в міжклітинному розпізнаванні та клітинній активації. Існують дані, що у ссавців пріони здатні не тільки викликати різні захворювання та навіть призводити до смерті, а й виконувати корисні функції, наприклад, активувати вроджений клітинний імунітет, забезпечувати довготривалу пам'ять, сприяти утворенню стресу під час дії несприятливих умов для клітини [4].

Вчені з'ясували, що накопичення в організмі білка PrP^{Sc} відбувається за типом ланцюгової реакції шляхом зміни в третинній структурі білкової молекули нормального біл-

© О.В. Коцар, 2018

ка PrP^c. При цьому відбувається всього лише перетворення α -спіральних доменів у β -вигнуті тяжі, які злипаються один з одним, утворюючи нерозчинні агрегати. При перетворенні нормального білка в пріонний змінюється тільки просторова структура молекули білка, але не змінюється його амінокислотний склад [5]. Відомо, що в патологічному білку PrP^{Sc} кількість β -тяжів складає 43% проти 30% α -спіралей, у той час як нормальний білок PrP^c має інше співвідношення: 3% β -тяжів проти 42% α -спіралей. У результаті цього в клітині зростає кількість неправильно складених білків, які пошкоджують її. Білок PrP^{Sc} є нейротоксичним, накопичення його і його фрагментів у нейронах призводить до апоптозу і загибелі клітин.

Пріони здатні приймати різні конфігурації, у тому числі і у вигляді амілоїдних фібрил, які можуть бути в якості «матриці» та інфікувати інші білки як всередині, так і між клітинами головного мозку, а також і між організмами. Амілоїдні фібрили представляють собою закручені у спіраль антипаралельні листи подібно циліндру. Крім інфекційних амілоїдів (пріонів), виявлено низку неінфекційних амілоїдів, що викликають летальні захворювання людини і тварин [6]. Вченими було проведено дослідження по вивченню дії пріонного білка на тканину головного мозку для вирішення питання, чи беруть участь пріони в утворенні бляшок або це їх дія на осадження амілоїду. Результати дослідження показали, що саме пріонний білок сприяє утворенню бляшок, але цей механізм ще недостатньо вивчений [7].

Пріонна форма білка надзвичайно стабільна і здатна накопичуватися в пошкоджених тканинах й викликати їх загибель. Стабільність такої форми пояснюється високою резистентністю до дії протеолітичних ферментів, задача яких полягає в знищенні віджитих білкових молекул. Пріони видержують кип'ятіння протягом 30–60 хв. У висушеному виді зберігаються до двох років, у замороженому – протягом 10 років. Вони стійкі до дії спирту, формальдегіду, кислот та ультрафіолетового опромінення. Отже, знищити пріони або стримати їхній ріст досить важко.

Для пріонних хвороб характерний ряд негативних ознак: відсутність продукції до них інтерферону та нечутливість до імуносупресуючої або імунопотенціюючої дії адренокортикотропного гормону, кортизону, циклофосфаміду, γ -променів, антилімфоцитарної си-

риватки, тімектомії та спленектомії [8–10], своєрідність пріонних хвороб.

Для знищення пріонів необхідна стерилізація, яка повинна включати їх денатурацію до стану, в якому б вони були нездатні змінювати конфігурацію інших білків. Встановлено, що дезінфекція пріонів може бути ефективною, якщо застосовувати гідроліз або пошкоджувати чи руйнувати їх третинну структуру. Цього можна досягти обробкою хлорним вапном, гідроксидом натрію і кислотиючими речовинами. Перебування протягом 18 хв при температурі 134 °C в герметичному паровому автоклаві не може деактивувати пріони. Як потенційний метод для деактивації і денатурації пріонів у даний час випробовується озонна стерилізація. Але в деяких штучних умовах було зафіксовано повне відновлення денатурованого пріону [9].

Встановлено, що амінокислотна послідовність нормального клітинного білка PrP^c у різних видів ссавців і людини майже не різниться. Цей факт вказує на можливість передачі пріонних захворювань від хворих тварин до людей, у тому числі через заражене м'ясо. Встановлено також, що пасивними переносниками пріонів можуть бути комахи, домашній птах і організми, що харчуються падлом [10]. Отже, пріонні білки можуть потрапити в їжу як з рослинними компонентами, так і з немитих рук. На сьогоднішній день відомо декілька шляхів проникнення патогенного пріону в організм людини: інтрацеребральний, інтравенозний, інтраперитонеальний, підшкірний та пероральний. Також є дані, які вказують на розповсюдження пріонів при наданні стоматологічної допомоги, що обумовлює їхнє потрапляння в кров'яне русло [11].

Слід звернути увагу на застосування безпечних біопрепаратів, які отримують від різних тварин. Розмір пріонів коливається від 33 до 35 кД, тому всі препарати, що містять білкові молекули менше цих розмірів, не становлять небезпеку в якості джерела зараження. При вирішенні питання про можливу небезпеку застосування того чи іншого біопрепарату слід, перш за все, звертати увагу на молекулярні характеристики компонентів, що входять до його складу, та методи обробки матеріалу, що служить основою для його створення [12].

Клінічна картина пріонних захворювань в основному схожа. Для неї характерно своєрідне ураження органів і тканин (в основному ЦНС), відсутність інфекційно-запальних ознак і імунної відповіді, тривалість інкубацій-

ного періоду, неухильне прогресування захворювання, неминучість летального кінця. Патологічні зміни в нервовій тканині проявляються вираженим первинно-дегенеративним процесом в головному і спинному мозку, загибеллю нейронів, накопиченням амілоїдних бляшок, вираженим гліозом [13].

Серед тварин пріони здатні викликати такі захворювання: скрепі серед овець, трансплантаційну енцефалопатію серед норок, губчасту енцефалопатію або «божевільну хворобу корів», екзотичну енцефалопатію та котячу губчасту енцефалопатію.

Серед людей пріони викликають наступні захворювання: куру, хвороба Крейтцфельда–Якоба (спорадична, сімейна та ятрогенна форми), синдром Гертсмана–Штреусслера–Шейнкера та фатальну сімейну інсомнію.

Куру. Ця хвороба означає «тремтіння» від холоду, страху або лихоманки. Хвороба колись була ендемічною в одному із племен Папуа з Нової Гвінеї. Захворювання виникало головним чином у дітей і жінок, які практикували канібалізм, споживаючи мозок померлих членів сім'ї. Чоловіки жили окремо і рідко брали участь у цьому звичаї. Протягом декількох років була поліпшена промислова інфраструктура, але, незважаючи на це, спостерігалися нові випадки цієї хвороби. Виникнення цього захворювання було зафіксовано у людей, які були народжені до 1959 р. (до припинення канібалістичної практики). Інкубаційний період був різної тривалості – від 4,5 до 30–40 років. Захворювання починалося з головного болю, болі в суглобах. Через 6–12 тижнів відбувалося тремтіння і атаксія, а з часом спостерігалися виражена проблема з їжею та порушення функції мозочка. Хворі не могли стояти, підтримувати вертикальне положення та ходити. Смерть була як наслідок виснаження, ускладнень язв на шкірі, септицемії та пневмонії. Порушення поведінки було від веселощів до неадекватних змін у настрої. Серед канібалів захворювання спочатку називалося *pegi pagi* (дурна людина), що означало «з яких сміється смерть». Хвороба визначалася безповоротно прогресуючою з безперервним погіршенням. Більшість хворих гинуло протягом 6–9 місяців, а інші протягом двох років після розвитку симптомів [14].

Хвороба Крейтцфельда–Якоба характеризується ураженням ЦНС. Існує три клінічні форми хвороби.

Спорадична форма трапляється повсюдно з частотою 0,5–2/1000000 на рік. Хвороба ре-

еструється у всіх вікових групах, але частіше в групі сімдесятирічних. І чоловіки, і жінки підвержені стражданню однаково. Клінічна картина характеризується тріадою: прогресуючою деменцією з міоклонусом, що супроводжується мозочковими, пірамідальними або екстрапірамідальними ознаками та періодичними змінами на електроенцефалографі. У 40–60% пацієнтів з'являються порушення зору, різні опорно-рухові розлади, сенсорні та слухові, нюхові або смакові порушення центрального походження. Порушення сну відбувається у формі прогресуючого безсоння, що нерідко приводить до психомоторного збудження та галюцинацій. У 10–20% випадків з'являються епілептичні припадки, що можуть виникнути на дію різних сенсорних подразників. По мірі розвитку хвороби психічні розлади можуть варіювати від невгамовності й делірію до ступору та деменції. Прогресуюча психічна та фізична слабкість призводить до смерті протягом одного року після настання симптомів у 95% пацієнтів, решта (5%) помирає протягом наступного року. Мало хто із хворих жив більше 5 років. Не існує ніяких повідомлень про одужання після цієї хвороби [14].

Сімейна форма вперше була описана в 1924 р. В усьому світі визначалося три великих скупчення сімей з цією формою хвороби – у Чилі, Словаччині та Ізраїлі. Захворювання було обумовлене мутаціями в генах [15].

Ятрогенна форма хвороби вперше була зафіксована в 1974 р. у пацієнта від донора рогівки, який помер від даної хвороби. В 1977 р. Стенлі Прузінером була встановлена внутрішньомозкова передача пріонних хвороб при застосуванні електродів. У 1985 р. таке захворювання спостерігалось серед пацієнтів, які лікувались людським гормоном росту, який було отримано від інфікованих хворих. У 1987 р. був описаний випадок, пов'язаний з пересадкою людської твердої оболонки головного мозку. З тих пір ще багато подібних випадків захворювань було виявлено і зареєстровано в усьому світі, більшість із них у повідомленнях з Японії. Інкубаційний період в ятрогенних випадках коливався від 1,5 до 6 років після нейрохірургічних процедур, а після складних втручань трансплантатів – від 4,5 до 25 років. Основні клінічні симптоми були схожими з симптомами інших форм пріонних захворювань [16].

Нові форми хвороби Крейтцфельда–Якоба. Клінічні та невропатологічні симптоми

цієї форми хвороби значно відрізняються від таких спорадичної форми. Ранніми клінічними ознаками є психіатричні розлади зі зміною поведінки, депресія, а також сенсорні розлади, такі як парестезія, у той час як атаксія, прогресуюча деменція та міоклонус є запізнілими симптомами. Тривалість хвороби складала 1–3 роки, тобто була довшою, ніж при спорадичній формі. До грудня 2001 р. було зафіксовано 118 випадків з новими варіантами хвороби Крейцфельда–Якоба, із них у Великобританії – 113, у Франції – 3, в Ірландії – у одного китайського громадянина Гонконгу, який жив кілька років у Великобританії.

Синдром Герстманна–Штраусслера–Шейнкера. Це гетерогенне, домінантно-спадкове захворювання, яке пов'язане з мутаціями пріонного гена. Раніше визначалося як «спинномозкова атаксія» з деменцією та бляхоподібними відкладеннями. Вперше синдром був описаний в австрійській сім'ї Герстманн у 1928 р. Географічно хвороба була розповсюджена в Європі, США, Канаді та Японії. Основні клінічні симптоми – мозжечкові та екстрапірамідальні порушення, рідко спостерігаються міоклонії. Морфологічно визначаються амілоїдні бляшки, спонгіоформні порушення, атрофія провідникової системи спинного мозку, стовбура мозку, а також ядер підкорки.

Фатальна сімейна інсомнія – аутодомінантне захворювання, яке характеризується невиліковним прогресуючим безсонням, симпатичною гіперактивністю (гіпертензією, гіпертермією, гіпергідрозом, тахікардією), тремором, атаксією, міоклонією, порушенням уваги, пам'яті, дезорієнтацією та галюцинаціями. Смертельне сімейне безсоння було вперше описано в 1986 р. в італійській сім'ї. Хвороба починалася у віці від 25 до 71 року. У хворих були порушені циркадні ритми, секреція мелатоніну, гормону росту, адренкортикотропного гормону та кортизолу. В усіх обстежених хворих була виявлена мутація в кодоні 178. Однак в останні роки описані випадки фатальної сімейної інсомнії без мутацій в кодонах, але з характерними порушеннями в головному мозку. При гістопатологічному обстеженні померлих від цієї хвороби спостерігалась атрофія передніх вентральних і медіадорсальних таламусних ядер. Тривалість захворювання складала від 7 до 25 місяців [17].

З урахуванням структурної близькості інфекційного пріонного білка і його нормальної форми стає зрозумілим, що при розвитку пріонних захворювань в організмі людей і тварин

не продукуються антитіла на пріонний білок PrP^{sc}, який імунною системою сприймається як «свій». Цей фактор ускладнює лабораторну діагностику захворювань, їхню імунотерапію та імунпрофілактику [18]. Збудник локалізується переважно в довгастому мозку, не виділяючись у спинномозкову рідину, кров і сечу в кількостях, достатніх для його виявлення. Тому лабораторну діагностику цієї хвороби здійснюють постмортально по виявленню типових гістологічних змін і пріонів з тканини головного мозку. Пріонні захворювання відносяться до групи губчастих енцефалопатій через те, що їх розвиток супроводжується вакуолізацією і некрозом нейронів, які надають мозку схожість з губкою [19]. Скринінг великої кількості проб мозку тварин з метою діагностики губчастих енцефалопатій в даний час проводять переважно імуноферментним або імунолюмінесцентним методом. Для скринінгу губчастих енцефалопатій досліджують препарати стовбурової частини головного мозку, оскільки в ній відбувається максимальне накопичення PrP^{sc} і найбільшою мірою порушується структура клітин і тканини. Якщо ці тести дали позитивний або сумнівний результат, то для підтвердження діагнозу застосовують метод імуноблотингу, імуногістохімічний або гістологічний методи, що дозволяють виявити PrP^{sc} в ЦНС до появи в ній морфологічних змін. Відомий метод вібраційно-індукованого конверсійного аналізу розроблений вченими лабораторії NIAID (США, Монтана). Цей метод дозволяє виявити *in vitro* пріонний білок у мінімальній концентрації, але це дорога процедура, яка вимагає спеціальної підготовки тварин і не може бути рекомендована для широкого застосування [20].

Зараз застосовують три основних ефективних методи активної діагностики губчастих енцефалопатій. Перш за все, це біопроба. Зазвичай її проводять за допомогою інтрацеребральної інокуляції досліджуваного матеріалу мишам, у яких інкубаційний період при такому способі зараження в середньому дорівнює 150 днів. Такий метод має ряд недоліків: він потребує затрат часу, праці і коштів, а також може помилково привести до негативних результатів або до подовження інкубаційного періоду. Другий метод активної діагностики заснований на виявленні інфекційної форми пріонів за допомогою культур клітин. Даний метод не тільки значно дешевше біопроб на мишах, але й дозволяє отримати результат в десятки разів швидше. Зазвичай з цієї метою

використовують лінію клітин нейробластоми мишей N2a, яка виявляє високу чутливість до PrPsc. Третій метод активної діагностики пріонних хвороб – циклічна ампліфікація PrPsc, що міститься в дослідженій пробі [21]. Невелику кількість інфекційного матеріалу вносять у гомогенат мозку, отриманого від неінфікованої тварини, і трансформують *in vitro* з PrPc у PrPsc. Утворені агрегати PrPsc поділяють на окремі молекули ультразвуком. Звільнені молекули служать приманкою для наступної стадії реакції. Метод принципово схожий на полімеразну ланцюгову реакцію. Тест дозволяє *in vitro* багаторазово збільшувати кількість PrPsc, завдяки чому вдається виявляти хворих, які знаходяться в інкубаційному періоді інфекції, коли клінічні ознаки хвороби ще відсутні, а інші методи діагностики дають негативні результати [22].

Проте багато важливих кроків у патогенезі пріонних захворювань відбуваються в лімфатичних органах і передують вторгненню у ЦНС. За останні два десятиліття було вивчено багато клітинних і молекулярних механізмів пріонної лімфоінвазії, що є діагностично корисним і полегшує доклінічну діагностику. Більш того, рання колонізація лімфоїдних органів може бути використана для профілактики пріонних інфекцій.

На сьогодні пріонні хвороби продовжують вважатися невиліковними, але підходи до створення нових препаратів привертають все більшу увагу дослідників і активно розробляються. Для губчастої енцефалопатії характерна відсутність імунної відповіді на пріонну інфекцію, що теж є певним предиктором створення специфічної групи фармацевтичних препаратів. Стійкість пріонів до традиційних методів дезінфекції – іонізуючого, ультрафіолетового та мікрохвильового випромінювання, є передумовою для синтезу та вироблення відповідних препаратів. Застосування різних засобів, таких як амфотерицин НРА-23 (інгібітор синтезу вірусного глікопротеїду), кортикостероїдів, противірусних препаратів та антибіотиків, лише збільшує час інкубаційного періоду та на недовгий час продовжує життя.

Для профілактики пріонних захворювань рекомендують запобігати використанню ліків тваринного походження. В деяких країнах ввели обмеження на трансплантацію твердої оболонки головного мозку. Для медичних співробітників при роботі з інфікованим біологічним матеріалом необхідно використовувати

гумові рукавички. Для запобігання інфікуванню медичного інструментарію пріонами його слід стерилізувати при температурі 132 °C протягом однієї години, при температурі 125 °C протягом 4,5 годин або рекомендується занурювати інструменти в розчин гідроксиду натрію на одну годину при кімнатній температурі.

На сьогодні епідеміологічний нагляд відбувається у трьох напрямках [23].

1. Здійснення заходів безпеки для груп ризику (особи, які спілкуються з хворими на губчасту енцефалопатію: ветеринари і медичні працівники, патологоанатоми, робітники м'ясопереробних підприємств, ветеринарно-санітарні експерти, інші особи, які можуть бути в контакті з потенційними джерелами інфекції (великою рогатою худобою). Для профілактики інфікування патогенами I–II ступеня небезпеки, до яких відноситься пріонтрансмисивна губчаста енцефалопатія великої рогатої худоби, необхідно постійне забезпечення стерильним матеріалом і обладнанням для попередження інфікування і захворювання.

2. Контроль харчового ланцюга. Недопущення попадання сировини від потенційно інфікованої худоби, жорстка система маркірування, ідентифікація перероблюваних тварин, ветеринарний контроль, сертифікація продуктів тваринного походження.

3. Контроль медикаментозного ланцюга. Відомо, що потенційну проблему можуть складати медичні препарати, які виготовлені для парентерального споживання з мозкової або лімфоїдної тканини великої рогатої худоби (гормони, ферменти, біогенні стимулятори та ін.) для лікування хворих, а також використання різної біопродукції (тканини, сироватка крові) у вакциносироватковій справі і науково-дослідній роботі.

Отримане знання при дослідженні пріонних хвороб може бути використано для визначення причин інших нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона. Розробка швидкого і доступного аналізу, який міг би надійно ідентифікувати хворих людей і тварин на доклінічних стадіях хвороби, сприяв би зниженню ступеня ризику передачі збудника або повністю усунув би цю небезпеку. Все вказане є додатковим і дуже важливим аргументом для більш поглибленого пошуку і створення ефективних препаратів з метою радикального вирішення проблеми пріонних хвороб XXI століття.

Література

1. Прионные болезни на современном этапе и исследования, проводимые в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М. П. Чумакова РАМН / В.М. Ройхель, В.В. Погодина, В.Я.Карамышева и др. // Вопросы вирусологии. – 2005. – № 3 (50). – С. 23–25.
2. *Завалишин И.А.* Прионы и прионные болезни / И.А. Завалишин, И.Е. Шитикова, Т.Д. Жученко // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – № 2 (2). – С. 12–19.
3. *Воробьев А.А.* Прионные инфекции: важнейшие медицинские и ветеринарные аспекты / А.А. Воробьев, В.В. Макаров // Вестн. РАМН. – 1997. – № 6. – С. 3–11.
4. *Nevilly Vassallo.* Cellular prion protein function in copper homeostasis and redox signalling at the synapse / Nevilly Vassallo, Jochen Herms // Journal of Neurochemistry. – 2003. – № 86. – P. 538–544.
5. *Glenn L. Millhauser.* Cooper and prion protein: methods, structures, function and disease / Glenn L. Millhauser // Annual Reviews of Physical Chemistry. – 2007. – № 58. – P. 299–320.
6. *Татарникова О.Г.* Бета-амилоид и тау-белок структура, взаимодействие и приноподобные свойства / О.Г. Татарникова, М.А. Орлов, Н.В. Бобкова // Успехи биологической химии. – 2015. – № 55. – С. 351–390.
7. *Леонова З.А.* Прионы и прионовые заболевания / З.А. Леонова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (76). – С. 169–174.
8. *Коган Е.А.* Прионные болезни: современный взгляд на проблему / Е.А. Коган // Архив патологии. – 2002. – № 6 (64). – С. 3–9.
9. *Тер-Аванесян М.Д.* Прионы: инфекционные белки с генетическими свойствами / М.Д. Тер-Аванесян // Биохимия. – 1999. – Т. 64. – С. 1638–1647.
10. *Зуев В.А.* Прионы – проблема, которая грозит стать бедствием / В.А. Зуев // Российский медицинский вестник. – 1998. – № 1. – С. 44–46.
11. *Petr J.* Прион и полость рта / J. Petr // Новое в стоматологии. – 2004. – № 6. – С. 77.
12. *Шкундина И.С.* Прионы / И.С. Шкундина, М.Д. Тер-Аванесян // Успехи биологической химии. – 2006. – № 46. – С. 3–42.
13. *Афанасьева Е.Г.* Межвидовая передача прионов / Е.Г. Афанасьева, В.В. Кушников, М.Д. Тер-Аванесян // Успехи биологической химии. – 2011. – № 51. – С. 3–24.
14. *Зуев В.А.* Медленные инфекции / В.А. Зуев // Вопросы вирусологии. – 2014. – № 5. – С. 5–12.
15. *Gough K.C.* Prion transmission / K.C. Gough, B.C. Maddison // Prion. – 2010. – Vol. 4, № 4. – P. 275–282.
16. *Циганенко А.Я.* Приони і прионні хвороби: навч. посібник / А.Я. Циганенко. – 3-тє вид. – Харків: Основа, 2004. – 80 с.
17. Современный взгляд на проблему прионовых болезней / А.В. Шевченко, К.В. Воронкова, О.А. Пылаева, Т.М. Ахмедова // Русский журнал детской неврологии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 31–42.
18. *Лян Н.А.* Стенли Прузинер / Н.А. Лян // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2015. – № 3. – С. 6–9.
19. *Мудрикова Ю.В.* Прионные заболевания крупного рогатого скота / Ю.В. Мудрикова, С.А. Тустугашева // Техника и технология пищевых производств. – 2011. – № 1 (20). – С. 1–5.
20. Идентификация патологического приона при губчатообразной энцефалопатии крупного рогатого скота / В.В. Влизло, В.В. Стадник, Х.Я. Майор и др. // Biotechnol. acta. – 2008. – № 2. – С. 75–80.
21. *Федоров Е.И.* Прионні хвороби людини: діагностичні аспекти проблеми / Е.І. Федоров // Лабораторна діагностика. – 2001. – № 4. – С. 6–60.
22. *Sigurdson C.* Prion strain discrimination using luminescent conjugated polymers / Sigurdson C., Nilsson K Peter, Hornemann S. et al // Nature methods. – 2007. – № 4. – P. 1023–1030.
23. *Гайдаш І.С.* Медична вірологія: підручник / І.С. Гайдаш, В.В. Флегонтова, Н.К. Казимірко. – Луганськ, 2002. – 357 с.

References

1. Roichel V.M., Pohodina V.V., Karamysheva V.Ya., Zavalishin I.A., Kondakova L.I., Fokina N.I., Sobolev S.H. (2005). Prionnyie bolezni na sovremennom etape issledovania, provodimyie v Institute poliomieliita i virusnykh encephalitov im. M. P. Chumakova RAMN [Prion diseases at the present stage

and studies conducted at the Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis. M.P. Chumakova RAMS]. *Voprosy virusologii – Questions of virology*, № 3 (50), pp. 23–25 [in Russian].

2. Zavalishin I.A., Shitikova I.Ye., Hutchenko T.D. (2000). Priony i prionnyie bolezni [Prions and prion diseases]. *Klinicheskaiia mikrobiologiia i antimikrobnaiia khimioterapiia – Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy*, № 2 (2), pp. 12–19 [in Russian].

3. Vorobiov A.A., Makarov V.V. (1997). Prionnyie infektsii: vazhneishiie meditsinskiie i veterinarnyie aspekty [Prion infections: the most important medical and veterinary aspects]. *Vestnik RAMN – Herald RAMN*, № 6, pp. 3–11 [in Russian].

4. Vassallo N., Herms J. (2003). Cellular prion protein function in copper homeostasis and redox signalling at the synapse. *Journal of Neurochemistry*, № 86, pp. 538–544.

5. Glenn L. Millhauser (2007). Cooper and prion protein: methods, structures, function and disease. *Annual Reviews of Physical Chemistry*, № 58, pp. 299–320.

6. Tatarnikova O.H., Orlov M.A., Bobkova N.V. (2015). Beta-amiloid i tau-belok struktura, vzaimodeistviie i prionopodobnyie svoistva [Beta-amyloid and tau-protein structure, interaction and prion-like properties]. *Uspekhi biologicheskoi khimii – Advances in biological chemistry*, № 55, pp. 351–390 [in Russian].

7. Leonova Z.A. (2010). Priony i prionnyie zabolevaniia [Prions and prion diseases]. *Biulleten VSNTS SO RAMN – Bulletin VSSC of the RAMS*, № 6 (76), pp. 169–174 [in Russian].

8. Kohan E.A. (2002). Prionnyie bolezni: sovremennyi vzgliad na problemu [Prion diseases: a modern view of the problem]. *Arkhiv patologii – Archive of pathology*, № 6 (64), pp. 3–9. [in Russian].

9. Ter-Avanessian M.D. (1999). Priony: infektsionnyie belki s heneticheskimi svoistvami [Prions: infectious proteins with genetic properties]. *Biokhimiia – Biochemistry*, vol. 64, pp. 1638–1647 [in Russian].

10. Zuiev V.A. (1998). Priony – problema, kotoraiia hrozit stat bedstviem [Prions – a problem that threatens to become a disaster]. *Rossiiskii meditsinskii vestnik – The Russian medical bulletin*, № 1, pp. 44–46 [in Russian].

11. Petr J. (2004). Prion i polost rta [Prion and mouth]. *Novoie v stomatologii – New in dentistry*, № 6, pp. 77 [in Russian].

12. Shkundina I.S., Ter-Avanessian M.D. (2006). Priony [Prions]. *Uspekhi biologicheskoi khimii – Advances in biological chemistry*, № 46, pp. 3–42 [in Russian].

13. Afanasieva E.H., Kushnirov V.V., Ter-Avanessian M.D. (2011). Mezhhidovaia peredacha prionov [Interspecies transfer of prions]. *Uspekhi biologicheskoi khimii – Advances in biological chemistry*, № 51, pp. 3–24 [in Russian].

14. Zuiev V.A. (2014). Medlennyye infektsii [Slow infections]. *Voprosy virusologii – Questions of virology*, № 5, pp. 5–12.

15. Gough K.C. Maddison B.C. (2010). Prion transmission. *Prion*, vol. 4, № 4, pp. 275–282.

16. Tsihanenko A.J. (2004). *Priony i prionni hvoroby [Prions and prion diseases]*. (3rd ed.). Kharkiv: Osnova, 80 p.

17. Shevchenko A.V., Voronkova K.V., Pilaieva O.A., Ahmedova T.M. (2010). Sovremennyi vzgliad na problemu prionovykh bolezney [Modern view on the problem of prion diseases]. *Russkii zhurnal detskoi nevrologii – Russian Journal of Pediatric Neurology*, vol. 5, № 2, pp. 31–42 [in Russian].

18. Lian N.A. (2015). Stenli Prusiner [Stanley Prusiner]. *Allerholoiiia i immunoloiiia v pediatrii – Allergology and Immunology in Pediatrics*, № 3, pp. 6–9 [in Russian].

19. Mudrikova U.V., Tustugasheva S.A. (2011). Prionnyie zabolevaniia krupnogo rohatoho skota [Prion diseases of cattle]. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv – Technique and technology of food production*, № 1 (20), pp. 1–5 [in Russian].

20. Vlizlo V.V., Stadnik V.V., Maior H.J., Verbitskii P.I., Stoika R.S. (2008). Identifikatsiia patolohicheskoho priona pri hubchatoobraznoi encephalopatii krupnogo rohatoho skota [Identification of pathological prion in spongiform encephalopathy of cattle]. *Biotechnol. acta*, № 2, pp. 75–80 [in Russian].

21. Fedorov Ye.I. (2001). Prionni hvoroby liudyny: diahnostychni aspekty problemy [Prion human diseases: diagnostic aspects of the problem]. *Laboratorna diahnostika – Laboratory diagnostics*, № 4, pp. 6–60 [in Ukrainian].

22. Sihurdson Christina J., Nilsson K. Peter, Hornemann S., Manco H., Polymenidou M., Schwartz P. et al. (2007). Prion strain discrimination using luminescent conjugated polymers. *Nature methods*, № 4, pp. 1023–1030.

23. Gaidash I.S., Flehontova V.V., Kazimirko N.K. *Medychna virolohiia* [Medical virology]. Lugansk, 357 p. [in Ukrainian].

Е. В. Коцарь

ПРИОНЫ И ПРИОННЫЕ БОЛЕЗНИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Обзор посвящён прионам – инфекционным белкам Proteinaceous infectious particle (PrP). Они являются возбудителями трансмиссивных нейродегенеративных заболеваний животных и людей, характеризуются длительным инкубационным периодом, прогрессирующим течением заболевания, патологическими изменениями исключительно в нервной ткани при отсутствии признаков инфекционного воспаления и иммунного ответа с летальным исходом.

Ключевые слова: прионы, прионные болезни, эпидемиологический контроль, перспективы прижизненной диагностики.

О. V. Kotsar

PRIONS AND PRION DISEASES: A MODERN LOOK AT THE PROBLEM

A review devoted to prions – infectious proteins Proteinaceous infectious particle (PrP). They are the causative agents of the transmissible neurodegenerative diseases of animals and humans and are characterized by a long incubation period, a progressive course of the disease, pathological changes exclusively in the nervous tissue, in the absence of signs of infectious inflammation and immune response at the lethal end.

Keywords: prions, prion diseases, epidemiological control, perspectives of intravital diagnosis.

Надійшла до редакції 26.07.18

Контактна інформація

Коцарь Олена Василівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри мікробіології, вірусології та імунології ім. професора Д.П. Гриньова.

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

E-mail: kotsar_76@ukr.net.

УДК 616.36-008.6-092.2: 612.357.6: 613.24

М.А. Кузнецова

Харьковский национальный медицинский университет

ВЛИЯНИЕ РАЦИОНА ПИТАНИЯ С ДЕФИЦИТОМ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС

Исследовано морфофункциональное состояние печени 6 крыс, получавших в течение беременности несбалансированное питание с дефицитом белков, и 7 крыс группы контроля. Морфологические изменения органа у крыс основной группы заключались в дисконформации балочно-радиарного строения, белковой дистрофии гепатоцитов, повышении регенераторной активности печени и стромально-паренхиматозного индекса в ткани печени. Иммуногистохимически выявлена выраженная экспрессия маркёров eNOS и iNOS, также при детальном изучении эндотелиальной выстилки капилляров, центральных вен и более крупных сосудов обнаружено нарушение её целостности с формированием «голых» зон, что свидетельствует о высокой степени эндотелиальной дисфункции и потере функциональной активности паренхимы печени. Функциональные нарушения проявлялись развитием диспротеинемии, дислипидемии, гипогликемии и гиперкетонемии. Это свидетельствует о наличии риска развития у животных фиброза печени, СД 2-го типа и атеросклероза.

Ключевые слова: морфофункциональное состояние печени, гипобелковая диета, беременные крысы.

За последние годы в Украине отмечается тенденция к росту патологии печени [1]. В структуре заболеваемости высокий процент принадлежит хронической патологии печени, которая считается «второй эпидемией нашего века» после эпидемии сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Так, по данным ВОЗ, хроническими диффузными заболеваниями печени страдает 30% населения планеты. В Украине распространённость хронического гепатита увеличилась в 2,2 раза, а цирроз печени – на 60% [2]. В этиологической структуре патологии печени ведущее место занимают алкоголь, злоупотребление лекарственными препаратами (психостимуляторы), нарушение пищевого поведения (переедание и недоедание) на фоне роста распространённости гепатотропных вирусных инфекций [2]. Возрос интерес к вопросу влияния качества питания на функциональное состояние печени. В последнее время появилось множество экспериментальных исследований, посвящённых изучению влияния алиментарной белковой недостаточности на организм самок крыс [3–5]. Установ-

лено, что на протяжении первых двух суток голодания в печени крыс сохранялась высокая функциональная активность антиоксидантной системы: достоверно меньшие по сравнению с контролем концентрации диеновых конъюгат, кетодиенов и ТБК-активных продуктов, высокая активность каталазы и концентрация восстановленного глутатиона. На 3-и сутки голодания в печени наблюдали признаки активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне сохраняющихся высоких значений активности каталазы и концентрации восстановленного глутатиона. В ответ на голодание в организме происходит экспрессия нескольких тысяч генов, профиль которых находится в тесной зависимости от длительности периода лишения пищи [3]. Также установлено, что в условиях безбелкового рациона снижается NADH-дегидрогеназная активность митохондрий печени крыс (на 14-е сутки), при этом 4-недельное содержание крыс в указанных условиях приводит к снижению исследуемой ферментативной активности в 5,5 раза по сравнению

© М.А. Кузнецова, 2018

с контролем и в 3 раза по сравнению с показателями, полученными на предыдущей стадии эксперимента. В то же время при частичной белковой недостаточности снижение активности NADH-дегидрогеназы митохондрий печени (в 2 раза) наблюдается только на 28-е сутки эксперимента [4]. Выявлена активация сфингомиелинового цикла: увеличение активности нейтральной сфингомиелиназы в печени крыс к завершению I фазы голодания (3-и сутки) и формирование условий для проявления керамид-опосредованной проапоптотической сигнализации [5].

Несмотря на наличие работ, посвящённых изучению влияния алиментарных факторов на обмен веществ у крыс, комплексное изучение влияния неполноценного питания на морфофункциональное состояние печени беременных самок крыс остаётся недостаточно изученным, хотя в последнее время в связи с социальными особенностями жизни этот вопрос становится крайне актуальным.

Цель работы – изучение влияния неполноценного питания с дефицитом белков и углеводов на морфофункциональное состояние печени беременных крыс.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 4-месячных рандомбредных крысах-самках популяции WAG/G Sto, которые были разделены на две группы: 1-я (контрольная) группа – 7 самок, получавших в период беременности стандартный рацион вивария; 2-я (опытная) – 6 самок, которые на протяжении беременности получали питание с дефицитом белков. Влияние алиментарного фактора на крыс устанавливали на экспериментальной модели, разработанной на кафедре патологической физиологии им. Д.Е. Альперна Харьковского национального медицинского университета [6].

Морфологическое исследование ткани печени выполнено по общепринятым методикам [7]. Для оценки состояния эндотелия сосудов печени иммуногистохимическим методом проведена качественная реакция определения экспрессии маркёров обмена оксида азота: эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS). Использованы концентрированные поликлональные кроличьи антитела (ПКАТ) фирмы Thermo scientific (Германия), Nitric Oxide Synthase inducible (iNOS) Rabbit Polyclonal Antibody в разведении 1:100, Nitric Oxide Synthase endothelial (eNOS) Rabbit

Polyclonal Antibody в разведении 1:50. В гомогенатах ткани печени изучены фракционный состав липидов (холестерина – ХС, фосфолипидов – ФЛ, триглицеридов – ТГ, неэстерифицированных жирных кислот – НЭЖК) методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol [8] и содержание гликогена (ГГ) спектрофотометрическим методом по В.Г. Асатиани [8]. В сыворотке крови определяли активность индикаторных ферментов: аланин- и аспаратаминотрансферазы (АлАТ, АсАТ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), сорбитолдегидрогеназы (СДГ), содержание общего белка и его фракций (альбуминов, α_1 -, α_2 -, β -, γ -глобулинов), мочевины и глюкозы спектрофотометрическим методом с помощью наборов реактивов «Филисит Диагностикум» (Днепр, Украина), ХС, ТГ, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с помощью наборов реактивов фирмы «Ольвекс» (Россия), липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) расчётным методом [8].

Исследования выполнены с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или других научных целей (Страсбург, 1986). Животных выводили из эксперимента сразу после рождения крысят путём декапитации с использованием высоких концентраций диоксида углерода (CO₂). Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA-10. Для определения достоверности отличий использовали критерий U Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение

При макроскопическом исследовании существенных отличий ткани печени у крыс опытной и контрольной групп не выявлено. При микроскопическом исследовании в печени крыс, получавших гипобелковый и гипогликозный рацион, установлены отличия от животных группы контроля, заключающиеся в умеренной дисконформации балочечно-радиарного строения, наличии тёмной зернистости цитоплазмы гепатоцитов в центрах долек, пикнотичных изменениях их ядра, что свидетельствует о нарушении их морфофункциональной активности.

Степень повреждения паренхимы печени оценивали на основании определения регенераторной активности и относительного объёма элементов паренхимы и стромы с вычислением стромально-паренхиматозного индекса (СПИ), а также степени эндотелиальной дис-

функции путём выявления экспрессии маркёров обмена оксида азота eNOS и iNOS.

Регенераторную активность печени оценивали на основании подсчёта количества двухъядерных гепатоцитов в процентном соотношении к их одноядерным формам. Выявлено, что у крыс опытной группы количество двухъядерных гепатоцитов в 3 раза ($p < 0,05$) превышает их количество у животных контрольной группы: соответственно ($7,12 \pm 0,05$) и ($2,37 \pm 0,03$). Это свидетельствует о высокой интенсивности повреждения печени и активации процессов регенерации паренхимы печени.

Результаты исследования структурных элементов печени представлены в табл. 1.

Таблица 1. Структурные элементы печени у крыс ($M \pm m$)

Структурный элемент	Контрольная группа (n=7)	Опытная группа (n=6)
Строма, %	28,1±1,1	33,4±1,1*
Паренхима, %	71,9±1,1	66,6±1,1*
Стромально-паренхиматозный индекс (СПИ)	0,39±0,01	0,50±0,01*

* $p < 0,05$.

Установлено, что у крыс опытной группы имеет место достоверное уменьшение объёма паренхимы и увеличение объёма стромальной части; стромально-паренхиматозный индекс увеличен на 28,21% ($p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют об активации процесса пролиферации в строме печени, что чревато развитием органической патологии в дальнейшем.

О нарушении морфофункционального состояния печени свидетельствовали изменения, выявленные при иммуногистохимическом исследовании ткани печени. У крыс опытной группы экспрессия eNOS в сосудах печени была слабой, неравномерной. Позитивно окрашенный эндотелий синусоидов в большинстве случаев обнаруживался в перипортальных отделах долек, тогда как центральные отделы были мозаичными или в них полностью отсутствовало окрашивание. Клетки эндотелия располагались на значительном расстоянии друг от друга, частью были слущены и находились в просветах вен. Индуцибельная синтаза, напротив, маркировала эндотелиоциты синусоидов и центральных вен и прилежащие к ним гепатоциты, находящиеся в состоянии белковой дистрофии. Кроме того, позитивно окрашенные участки выявлялись в мышечных стенках сосудов пролиферирующих портальных трактов. Данные иммуноморфологические особенности свидетельствовали о высокой степени эндо-

телиальной дисфункции и о потере функциональной активности паренхимы печени.

Для оценки функционального состояния печени были проведены биохимические исследования крови и ткани печени, результаты которых представлены в табл. 2 и 3.

В сыворотке крови крыс 2-й группы снижена активность органоспецифических «печёночных» ферментов АсАТ, АлАТ, СДГ и ГГТ на 23,37; 19,05; 26,79 и 21,42% соответственно по сравнению с контролем, что связано с уменьшением числа гепатоцитов и снижением количества ферментов в ткани печени.

Установлен «печёночный» тип протеинограммы. При уровне общего белка, соответ-

ствующем физиологической норме, отмечается небольшое снижение фракции альбуминов (на 5,26%), что может быть связано с повышенным их гидролизом в связи с дефицитом белка в питании. Гипоальбуминемия также может быть обусловлена снижением синтеза альбумина, что связано с уменьшением числа гепатоцитов и нарушением их функций. В то же время наблюдалось увеличение синтеза β -глобулинов (повышение на 47,31%). Известно, что в состав β -глобулинов входит ЛПОНП и ЛПНП. Вероятно, рост концентрации β -глобулинов связан с активацией использования жиров в качестве источника энергии и повышением транспорта ТГ и жирных кислот из печени. Отмечается снижение процентного содержания γ -глобулинов у крыс 2-й группы (на 11,23%) по сравнению с контролем, основным компонентом которых являются иммуноглобулины, что свидетельствует о снижении иммунитета.

ТГ используют в условиях недостаточности питания как энергетический субстрат, а ХС – для синтеза глюкокортикоидов, осуществляющих компенсаторную регуляцию обмена веществ в условиях голодания. Повышением уровня ЛПОНП (на 34,69%) объясняется и выявленное увеличение содержания ТГ (на 37,23%).

Как видно из полученных нами данных, в сыворотке крови крыс 2-й группы снижена концентрация глюкозы (на 4,32%), что связа-

Таблиця 2. Уровень биохимических показателей функционального состояния печени в сыворотке крови крыс ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=7)	Опытная группа (n=6)
АсАТ, нмоль/(с·л)	27,07±0,84	20,74±0,68*
АлАТ, нмоль/(с·л)	28,13±0,92	22,77±1,59*
ГГТ, нмоль/(с·л)	143,65±3,67	112,88±6,47**
СДГ, нмоль/(с·л)	5,63±0,62	4,12±1,06*
Общий белок, г/л	64,86±1,01	62,77±1,52
Белковые фракции, %		
альбумин	52,48±0,75	49,72±0,66*
α_1 -глобулин	8,05±0,39	6,45±0,3*
α_2 -глобулин	8,25±0,45	7,57±0,9
β -глобулин	14,09±1,09	20,76±0,95**
γ -глобулин	16,39±0,65	14,55±0,39*
Мочевина, моль/л	7,67±0,23	6,88±0,23*
Холестерин, ммоль/л	6,63±0,21	6,22±0,16*
Триглицериды, ммоль/л	1,07±0,32	1,47±0,30*
ЛПНП, ммоль/л	2,86±0,15	2,41±0,18
ЛПОНП, ммоль/л	0,49±0,14	0,66±0,13*
ЛПВП, ммоль/л	3,24±0,32	3,14±0,30
Глюкоза, ммоль/л	6,17±0,34	5,9±0,54
Кетоновые тела, ммоль/л	1,85±0,35	4,54±0,28**

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Здесь и в табл. 3.

Таблиця 3. Уровень биохимических показателей функционального состояния печени в гомогенате печени крыс ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=7)	Опытная группа (n=6)
Холестерин, мг/г	0,64±0,04	0,33±0,03**
Фосфолипиды, мг/г	24,37±1,34	19,17±0,75**
Триглицериды, мг/г	5,71±0,82	3,23±1,2*
НЭЖК, мг/г	8,55±1,3	6,56±0,3*
Гликоген, мг/г	26,38±1,43	23,65±1,52

но с дефицитом её в питании и повышенной утилизацией тканями. В связи с тем, что кровь бралась натощак (после 12-часового интервала в приёме пищи), можно предположить, что гликогенный резерв недостаточен для поддержания постоянного уровня глюкозы крови, а глюконеогенез снижен из-за функциональных нарушений в печени. Это подтверждается снижением уровня гликогена в печени крыс 2-й группы на 10,35%.

В гомогенате печени выявлено снижение всех изучаемых липидных фракций: ХС – на 49,22%, фосфолипидов (ФЛ) – на 21,34%, ТГ – на 43,52% и НЭЖК – на 23,31%, что, по-видимому, объясняется повышенной секрецией транспортной формы ЛПОНП, а также уменьшением синтеза этих липидов в связи со сниженным числом гепатоцитов.

Дефицит глюкозы как энергетического субстрата компенсируется активацией син-

теза кетоновых тел, что объясняет выявленный нами повышенный уровень кетоновых тел (КТ) на 145,14% в сыворотке крови крыс опытной группы. Уменьшение количества паренхимы печени свидетельствует о белковом голодании крыс и использовании не только белков крови, но и белков печени как источника незаменимых аминокислот. Дефицит синтеза белка в организме (из-за недостатка белка в питании) сопровождается снижением его катаболизма, о чем свидетельствует снижение содержания мочевины на 10,25% в сыворотке крови крыс опытной группы.

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют о том, что у крыс, находившихся на гипобелковой и гипогликемической диете в течение беременности, развиваются дислипидемия (с повышением уровня ТГ и ЛПОНП), гипогликемия, кетонемия, а также диспротеинемия (снижение фракций аль-

бумина, α_1 -, α_2 - и γ -глобулинов), что можно расценивать как риск развития атеросклероза.

В гомогенате печени крыс выявлено понижение уровня всех фракций липидов (ХС, ФЛ, ТГ и НЭЖК), а также снижение уровня гликогена печени. Это отражается на липидном спектре сыворотки крови и содержании глюкозы в крови и свидетельствует о наличии функциональных нарушений в органе на фоне частичного голодания.

Выводы

1. Гипобелковое питание с дефицитом углеводов в рационе беременных самок крыс приводит к морфофункциональным нарушениям печени, проявлявшимся дискомплексацией балочно-радиарного строения, белковой дистрофией гепатоцитов, повышенной регенераторной активностью органа и повышением стромально-паренхиматозного индекса

в ткани печени, которые могут стать причиной развития фиброза печени.

2. В сосудах печени выявлено выраженное снижение уровня экспрессии eNOS, свидетельствующее о значительном органическом повреждении паренхимы печени беременных крыс, получавших гипокалорийный рацион питания.

3. Функциональные изменения печени проявлялись диспротеинемией, дислипидемией (повышение уровня ЛПОНП и ТГ) и гипогликемией с кетонемией, что является фактором риска развития атеросклероза.

4. В ткани печени наблюдается снижение уровня всех фракций липидов, что свидетельствует о нарушении синтеза липидов.

5. Недостаточное питание во время беременности является фактором риска печеночной недостаточности, фиброза печени и атеросклероза.

Литература

1. Сазонова Е. Болезни печени в практике клинициста / Е. Сазонова // Провизор. – 2007. – № 5. – С. 12–15.
2. Звягинцева Т.Д. Хронические заболевания печени: фокус на поликомпозиционные растительные гепатопротекторы – антиоксиданты / Т.Д. Звягинцева, А.И.Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 4 (78). – С. 70.
3. Волощук О.Н. Состояние системы энергообеспечения митохондрий печени крыс при алиментарной белковой недостаточности / О.Н. Волощук, Г.П. Копыльчук, Т.Г. Кадайская // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № 3. – С. 12–16.
4. Буров П.Г. Пероксидация липидов в печени крыс на разных фазах голодания / П.Г. Буров, Д.И. Кузьменко, В.Ю. Серебров // Вестник НГУ. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 34–38.
5. Буров П.Г. Компоненты сингомиелинового цикла и активность нейтральной сфингомиелиназы печени на различных фазах голодания / П.Г. Буров, Д.И. Кузьменко, В.Ю. Серебров // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 3. – С. 21–22.
6. Пат. 81453 Україна. МПКG09B 22/28 (2006.01) G 09B 23/24 (2006.01) Спосіб моделювання аліментарної недостатності / Николаєва О. В., Ковальцова М. В., Євтушенко Т. Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № u 2013 01910; заявл. 18.02.2013; опубл. 25. 06. 2013, Бюл. №12.
7. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – Москва: Медицина, 1990. – 384 с.
8. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований / В.С. Камышников. – Москва: «Медпресс-информ», 2016. – 736 с.

References

1. Sazonova Ye. (2007). Bolezni pecheni v praktike klinitsista [Diseases of the liver in the practice of a clinician]. *Provizor – Pharmacist*, № 5, pp. 12–15 [in Russian].
2. Zvyahintseva T.D., Chernobai A.I. (2014). Hronicheskiie zabolevaniia pecheni: fokus na polikompozicionnyie rastitelnyie hepatoprotektory – antioksidanty [Chronic liver diseases: focus on polycomposition plant hepatoprotectors – antioxidants]. *Suchasna hastroenterolohiia – Modern gastroenterology*, № 4 (78), p. 70 [in Ukrainian].
3. Voloshchuk O.N., Kopylchuk H. P., Kadaiskaia T.H. (2014). Sostoianiiie sistemy enerhoobespecheniia mitohondrii pecheni krys pri alimentarnoi belkovoii nedostatocchnosti [The state of the energy supply system for mitochondria of liver in rats with alimentary protein deficiency]. *Voprosy pitaniya – Nutrition issues*, vol. 83, № 3, pp. 12–16 [in Russian].

4. Burov P.H., Kuzmenko D.I., Serebrov V.Yu. (2011). Peroksidatsiia lipidov v pecheni krysv na raznykh fazakh holodaniia [Peroxidation of lipids in the liver of rats at different phases of fasting]. *Vestnik NGU – Bulletin of NSU*, vol. 83, № 3, pp. 34–38 [in Russian].

5. Burov P.G., Kuzmenko D.I., Serebrov V.Yu. (2011). Komponenty sinhomielinovoho cikla i aktivnost neitralnoi sfingomielinazy pecheni na razlichnykh fazakh holodaniia [Components of the syngomyelin cycle and the activity of neutral sphingomyelinase of the liver at various phases of fasting] // *Vestnik novykh meditsynskikh tekhnolohii – Bulletin of new medical technologies*, vol. XVIII, № 3, pp. 21–22 [in Russian].

6. Pat. 81453 Ukraina MPKG09B 22/28 (2006.01) G 09B 23/24 (2006.01) Sposib modeliuvannia alimentarnoi nedostatnosti [Method of modeling alimentary deficiency]. Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H.; zaiavnyk ta patentovlasnyk Kharkivskiy natsionalnyi medychnyi universytet. - № u 2013 01910; zaiavl. 18. 02. 2013; opubl. 25. 06. 2013, Biul. № 12 [in Ukrainian].

7. Avtandilov H. H. (1990). *Meditsynskaia morfometriia [Medical morphometry]*. Moscow: Meditsina, 384 p. [in Russian].

8. Kamyshnikov V.S. (2016). *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy [Methods of clinical laboratory research]*. Moscow: Medpress-inform, 736 p. [in Russian].

М.О. Кузнецова

ВПЛИВ РАЦІОНУ ХАРЧУВАННЯ З ДЕФІЦИТОМ ПОЖИВНИХ РЕЧОВИН НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ВАГІТНИХ ЩУРІВ

Досліджено морфофункціональний стан печінки 6 щурів, що отримували незбалансоване харчування з дефіцитом протеїнів під час вагітності та 7 щурів групи контролю. Морфологічні зміни органа у щурів дослідної групи полягали в дисконкомплексції балочно-радіарної будови, білкової дистрофії гепатоцитів, збільшенні регенераторної активності печінки та стромально-паренхіматозного індексу в тканині печінки. Імуногістохімічно виявлена виражена експресія маркерів eNOS та iNOS, також при детальному вивченні ендотеліальної вистілки капілярів, центральних вен та більш великих судин виявлено порушення її цілісності з формуванням «голих зон», що свідчить про помірно високу ступінь ендотеліальної дисфункції та втрату функціональної активності паренхіми печінки. Функціональні порушення проявлялися розвитком диспротеїнемії, дисліпідемії, гіпоглікемії, гіперкетонемії. Це свідчить про ризик розвитку у тварин фіброзу печінки і атеросклерозу.

Ключові слова: морфофункціональний стан печінки, гіпопротеїнова дієта, вагітні щури.

М.О. Kuznetsova

THE EFFECT OF FOOD RATION WITH DIETARY DEFICIENCY ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF PREGNANT RATS' LIVER

The morphofunctional state of liver of 6 rats having unbalanced diet with protein deficiency and 7 rats from the control group has been studied. The structural changes of the rat organ from the main group contained discomplexation of radial arrangement of hepatic cords, albuminous degeneration of hepatocytes, growth of regenerative activity of liver and increase of SPI in liver tissues. The immunohistochemical study discovered the evident expression of eNOS and iNOS markers. Moreover, the detailed study of the endothelial capillary lining, great veins and bigger vessels revealed the disruption of continuity with formation of «bare» zones which evidence on high level of endothelial dysfunction and functional deactivation of liver pulp. The functional disorders were evident as development of dysproteinemia, dyslipidemia, hypoglycemia and hyperketonemia. It evidences on higher risk on getting hepatic fibrosis in animals, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis.

Keywords: morphofunctional state of liver, hypoprotein diet, pregnant rats.

Надійшла до редакції 23.08.18

Контактна інформація

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

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

Тел.: +380994163151.

E-mail: kusya388@gmail.com.

УДК 616.314-003.9-089.843-092.9

А.В. Любченко, Н.С. Кравцов

Харьковская медицинская академия последипломного образования

ИЗУЧЕНИЕ ПРОЦЕССОВ ОСТЕОГЕНЕЗА КОСТНОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СИНТЕТИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА EASY-GRAFT И МЕМБРАНЫ HYPROSORB (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Изучали активность репаративного процесса костной ткани крыс при имплантации титанового образца в искусственно созданный дефект кости, что аналогично проведению имплантации в лунку удалённого зуба с использованием синтетического остеопластического материала Easy-graft («DC», Швейцария) и барьерной мембраны Huprosorb в сроки 1, 2 и 3 месяца. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной эффективности исследуемых материалов.

Ключевые слова: *остеопластический материал, костная ткань, костный дефект, имплантат, направленная костная регенерация, крыса.*

Введение

Частичная или полная адентия по-прежнему остаётся одной из главных проблем современной стоматологии. Использование дентальных имплантатов в качестве долговременных искусственных внутрикостных опор позволило кардинальным образом повысить эффективность подходов к устранению дефектов и деформаций зубных рядов, а также восстановлению окклюзионных соотношений. Достижение ожидаемых эстетических и функциональных результатов стоматологического имплантологического лечения невозможно без правильного позиционирования имплантатов [1, 2]. Поэтому в числе диагностических мероприятий комплексной оценки исходных условий с точки зрения хирургии и протезирования особое место занимает анализ количественных и качественных характеристик альвеолярной костной ткани челюстей [3]. При частичном или полном отсутствии зубов встречаемость различных вариантов уменьшения альвеолярного костного объёма челюстей составляет не менее 30%. Такого рода дефекты и деформации возникают при снижении функциональной нагрузки на костную ткань с последующей её атрофией, являются исходом лечения воспалительных заболеваний, доброкачественных новообразований и травматических повреждений [4, 5].

Совершенствование методик дентальной имплантации невозможно без улучшения результатов восстановления объёма альвеолярной костной ткани челюстей. Для этого применяются различные методы реконструктивных вмешательств, в том числе направленная костная регенерация, результатом которой должен стать увеличенный или восстановленный объём костной ткани, необходимый для оптимального позиционирования и полноценного функционирования имплантатов [6].

Для проведения направленной костной регенерации существует множество материалов различного происхождения. Широкое применение получила группа синтетических резорбируемых остеопластических материалов, так как они имеют ряд преимуществ перед ауто- и ксенотрансплантатами: отсутствие возможности попадания в материал инфицированных клеток, простота в применении и экономическая доступность.

Для успешного прохождения процесса костной регенерации необходима соответствующая барьерная мембрана, которая обеспечит протекцию не только от прорастания соединительной ткани, но и от трансмиссии микроэлементов к защищённому пространству. Требование адекватного пространства остаётся важным для васкуляризации и остеогенеза [7].

© А.В. Любченко, Н.С. Кравцов, 2018

Цель данной работы – изучить активность репаративных процессов у крыс при вкручивании имплантата в бедренную кость с использованием синтетического остеопластического материала Easy-graft и мембраны Нурпросорб через 1, 2 и 3 месяца.

Материал и методы

Эксперимент проведён на 24 белых крысах, разделённых на три группы (по 8 крыс в каждой).

Исследования проводили с соблюдением требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных и в соответствии с «Общими этическими правилами экспериментов над животными», утверждёнными I Национальным конгрессом по биоэтике 20.10.01 (г. Киев), и Законом Украины «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV от 21.02.06 г.

В каждой группе использовали синтетический остеопластический материал Easy-graft и мембрану Нурпросорб. Предварительно крысам вводили наркоз – 0,1 мл официального раствора кетамина на 100 г живого веса. В бедренной кости животного формировался дефект при помощи твёрдосплавного бора, в который помещали остеопластический материал и вкручивали титановый имплантат. Учитывая размеры бедренной кости крыс, имплантаты подбирали индивидуально, во избежание оссификации и перелома кости. Поверх титанового имплантата укладывали мембрану и ушивали рану.

Ушивание операционной раны является важным этапом операции, так как при неадекватности этой манипуляции и последующем расхождении швов, как правило, возникают осложнения вне зависимости от того, насколько качественно выполнены предыдущие этапы. Наложённый шов соединял края раны в правильном анатомическом положении, обеспечивал их адекватное сжатие и минимальное расстояние между ними. Эта позиция учитывалась нами в соответствии с принципами работы на слизистой оболочке полости рта, где предполагается минимально инвазивный подход в целях сокращения сроков реабилитации. Во время всего срока проведения эксперимента отмечали удовлетворительное состояние и отсутствие осложнений у животных.

Все группы животных выводили из эксперимента последовательно: 1-ю – через 1 месяц, 2-ю – через 2 месяца, 3-ю – через 3 месяца. Для выведения животных из эксперимента

их умерщвляли (в соответствии с общими этическими принципами опытов на животных) путём передозировки наркоза, отделяли ранее прооперированную лапу и помещали в раствор формалина для последующего морфологического исследования.

Результаты

Гистологическое исследование показало, что на 30-е сутки эксперимента (равно как и на последующие 60-е и 90-е сутки) вне костного дефекта надкостница имеет нормальную плотность и толщину.

На 30-е сутки обнаружены изменения, которые можно охарактеризовать как деструктивно-воспалительные. В прилежащих к костному дефекту (место расположения титанового имплантата) участках кости выявлены очаговый отёк, полнокровие сосудов и серозно-фибринозное пропитывание костных структур и костномозговых пространств. Отмечается дезорганизация костных трабекул, запустевание значительной части клеточных лагун и даже некротические изменения костной ткани, что является проявлением альтерации. Обнаруженные в кости и костномозговых пространствах воспалительно-некротические изменения соответствуют таковым при остеомиелите (рис. 1).

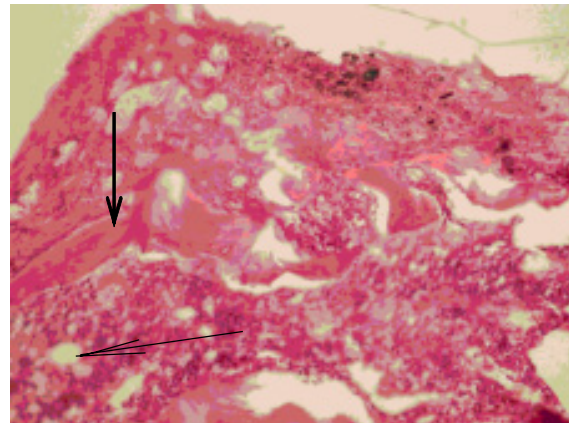


Рис. 1. Выраженные некротические изменения костной ткани (толстая стрелка). Костномозговое пространство (тонкая стрелка) с некрозом и серозно-фибринозным пропитыванием. 30-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. ×200

Одновременно с очаговыми деструктивно-воспалительными изменениями происходит частичное восстановление повреждённых и образование новых тканевых структур. В области контакта костного дефекта с титановым имплантатом и остеопластическим материалом заметно утолщается периост костного де-

фекта кости за счёт гиперплазии волокнистого слоя надкостницы. В глубине от костного дефекта образуется грануляционная ткань, в которой определяются фибробласты, хаотично расположенные нежно-фуксинофильные коллагеновые волокна, новообразованные кровеносные сосуды капиллярного типа, выстланные набухшим эндотелием (рис. 2).

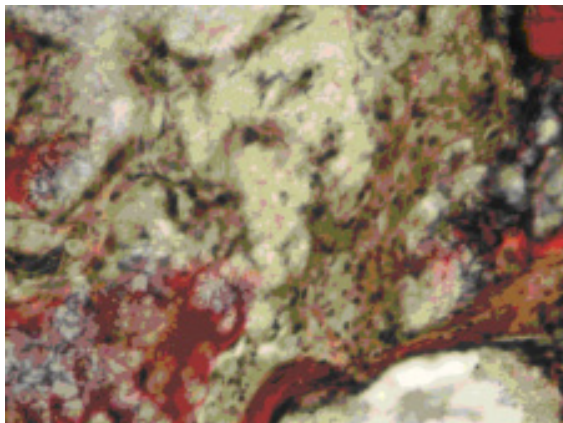


Рис. 2. Нежно-фуксинофильные коллагеновые волокна, фибробласты и новообразованные капилляры в грануляционной ткани. 30-е сутки. Окраска по ван Гизон. $\times 400$

Местами определяются поля рыхлой соединительной ткани в пространствах, прилежащих к костному дефекту. Со стороны остеогенного слоя надкостницы определяются в относительно большом количестве остеобласты – крупные овальной и неправильной формы клетки, располагающиеся вокруг сосудов, которые принимают участие в формировании костных трабекул. Также формируются структуры, имеющие характер гаверсовых каналов.

Таким образом, морфологическая картина на 30-е сутки эксперимента подтверждает остеоформирующее действие изучаемого материала, при этом воспалительно-некротические изменения значительно выражены.

На 60-е сутки отсутствует распространённая (при сохранении в части наблюдений очаговой) воспалительная инфильтрация и происходит полное восстановление микроциркуляции. Структура кости в участке имплантации титанового самореза характеризуется продолжающейся пролиферацией соединительнотканых элементов, замещением грануляционной ткани полями новообразованной грубоволокнистой соединительной ткани с новообразованными костными трабекулами (рис. 3).

Новообразованная кость проявляет тенденцию к структурированию при частичном

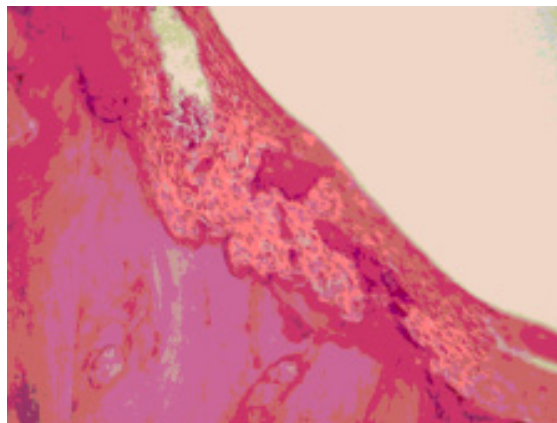


Рис. 3. Костные трабекулы, образованные в зрелой грубоволокнистой соединительной ткани, 60-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

сохранении её грубоволокнистого характера, в ней имеются участки с высоким уровнем дифференцировки, вплоть до образования остеонов. Местами во вновь образованных костных структурах формируются костномозговые пространства (рис. 4).

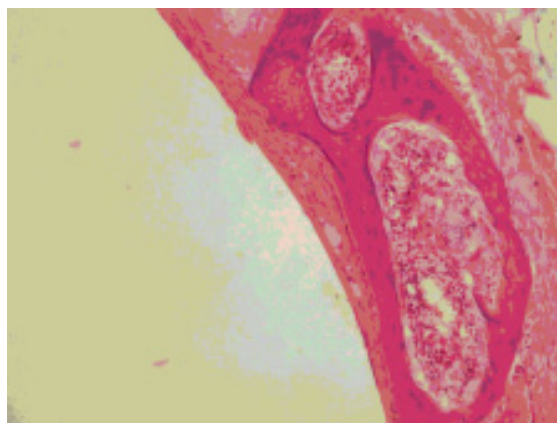


Рис. 4. Костномозговые пространства в новообразованных костных трабекулах. 60-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

Таким образом, на 60-е сутки эксперимента репарация усиливается, формируется грубоволокнистая соединительная ткань с упорядоченными пучками коллагеновых волокон и с большим количеством остеобластов, формируются костные структуры. Продуктивность остеопластических процессов слабо выражена.

На 90-е сутки эксперимента практически завершается формирование новообразованного костного вещества, которое на данном этапе подвергается дифференцировке. Наибольший объём новообразованной кости определяется в области, прилегающей к титановому имплантату (рис. 5).

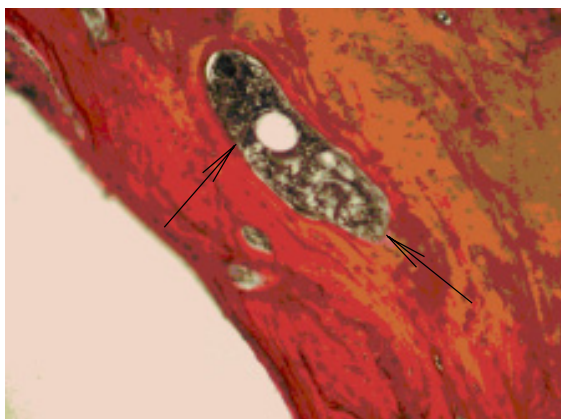


Рис. 5. Значительный объём новообразованной кости (тонкие стрелки) в области, прилегающей к месту расположения титанового имплантата. 90-е сутки. Окраска по ван Гизон. $\times 200$

На 90-е сутки эксперимента завершается формирование и дифференцировка новообразованного костного вещества, что особенно выражено в месте расположения имплантата и имплантации остеопластического материала. Но объём новообразованной кости небольшой, отмечается слабое развитие остеонных систем, а плотность их расположения неравномерна.

Выводы

Морфологическое исследование показало, что ведущим процессом в месте расположе-

Литература

1. Динамика заживления костных дефектов, заполненных композиционным материалом на основе полиакриламидного геля и гидроксиапатита / А.С. Григорьян, А.И. Воложин, Нидаль аль Ахмар, А.А. Никитин // Проблемы нейростоматологии в стоматологии. – 1997. – № 2. – С. 6–11.
2. Чердниченко А.А. Морфологические аспекты при имплантации титановых конструкций в стоматологии / А.А. Чердниченко, Л.Д. Зыкова, Г.Г. Манашев // Сибирское. мед. обозрение. – 2006. – Т. 40, № 3. – С. 34–36.
3. Мушеев И.У. Практическая дентальная имплантология / И.У. Мушеев, В.Н. Олесова, О.В. Фромович. – 2-е изд., доп. – Москва: Локус Станди, 2008. – 498 с.
4. Гольбрайх В.Р. Отечественная челюстно-лицевая хирургия / В.Р. Гольбрайх, В. Фомичев. – Волгоград, 2002. – 128 с.
5. Иванов С.Ю. Стоматологическая имплантация: Учеб. пособие / С.Ю. Иванов, А.Ф. Бизяев, М.В. Ломакин. – Москва, 2000. – 64 с.
6. Павленко А.В. Применение мембраны из индуктивного материала при замещении больших костных дефектов в стоматологической практике / А.В. Павленко, В.Ф. Токарский, А.В. Штеренберг // Современная стоматология. – 2012. – № 4. – С. 116–120.
7. Лосев Ф.Ф. Новое в имплантологии – биологические мембраны и их возможности / Ф.Ф. Лосев, А.Н. Шарин // Стоматология для всех. – 1991. – № 1. – С. 14.

References

1. Hrihorian A.S., Volozhin A.I., Nidal al Ahmar, Nikitin A.A. (1997). Dinamika zazyhvlennia kostnykh defektov, zapolnennykh kompozitnym materialom na osnove poliakrilamidnoho helia i hidroksiapatita [Dynamics of healing of bone defects filled with composite material based on poltriramid gel and hydroxyapatite]. *Problemy neurostomatolohii v stomatolohii – Problems of neurostomatology in dentistry*, № 2, pp. 6–11 [in Russian].

2. Cherednichenko A.A., Zykova L.D., Manashev H.H. (2006). Morfolohicheskie aspekty pri implantatsii titanovykh konstruksii v stomatologii [Morphological aspects in the implantation of titanium structures in dentistry]. *Sibirskoe meditsinskoie obozrenie – Sibiria medical review*, № 3, pp. 34–36 [in Russian].

3. Musheiev I.U., Olesova V.N., Fromovich O.V. (2008). *Prakticheskaiia dentalnaia implantolohiia* [Practical dental implantology]. Moscow: Locus Standi, 498 p. [in Russian].

4. Golbraih V.R., Fomichev Ye.V. (2002). *Otechestvennaia chelustno-litsevaia hirurhiia* [Domestic Maxillofacial Surgery]. Volhohrad, 128 p. [in Russian].

5. Ivanov S.Yu., Bizaev A.F., Lomakin M.V. (2000). *Stomatolohicheskaia implantatsiia: uchebnoie posobiie* [Dental Implantation: tutorial]. Moscow, 64 p. [in Russian].

6. Pavlenko A.V., Tokarskii V.F., Shterenberh A.V. (2012). Primeneniie membrany iz induktivnoho materiala pri zameshchenii bolshikh kostnikh defektov v stomatolohicheskoi praktike [Application of a membrane from inductive material when replacing large bone defects in dental practice]. *Sovremennaia stomatolohiia – Modern dentistry*, № 4, pp. 116–120 [in Russian].

7. Losiev F.F., Sharin A.N. (1991). Novoie v implantolohii – biolohicheskie membrany i ikh vozmozhnosti [New in implantology – biological membranes and their capabilities]. *Stomatolohiia dlia vsekh – Stomatology for all*, № 1, p. 14 [in Russian].

О.В. Любченко, М.С. Кравцов

ВИВЧЕННЯ ПРОЦЕСІВ ОСТЕОГЕНЕЗУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ ЩУРІВ ПРИ ІМПЛАНТАЦІЇ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ СИНТЕТИЧНОГО МАТЕРІАЛУ EASY-GRAFT І МЕМБРАНИ HYPROSORB (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

Вивчали активність репаративного процесу кісткової тканини щурів при вживанні титанового імплантату в штучно створений дефект кістки, що аналогічно проведенню імплантації в лунку видаленого зуба, з використанням синтетичного остеопластичного матеріалу Easy-graft («DC», Швейцарія) і бар'єрної мембрани Hyproisorb у терміни 1, 2 і 3 місяці. Отримані дані свідчать про недостатню ефективність досліджуваних матеріалів.

Ключові слова: остеопластичний матеріал, кісткова тканина, кістковий дефект, імплантат, спрямована кісткова регенерація, щур.

A.V. Lyubchenko, N.S. Kravtsov

STUDY OF OSTEOGENESIS PROCESSES OF BONE TISSUE OF RATS AT IMPLANTATION USING SYNTHETIC MATERIAL EASY-GRAFT AND MEMBRANE HYPROSORB (EXPERIMENTAL-MORPHOLOGICAL STUDY)

Substitution of a bone defect after tooth extraction with direct dental implantation is an extremely important issue in modern implantology. At the present stage of development and introduction of new technologies in dentistry, the use of osteoplastic materials is becoming important in connection with the widespread use of synthetic, resorbable biomaterials. We decided to study the activity of the reparative process of bone tissue in rats during the implantation of a titanium implant in an artificially created bone defect, which is analogous to the implantation of a remote tooth into the socket, using the synthetic osteoplastic material Easy-graft («DC», Switzerland) and the barrier membrane Hyproisorb in terms 1, 2 and 3 months. The obtained data testify to the insufficient effectiveness of the materials studied.

Key words: osteoplastic material, bone tissue, stagnant defect, implant, directed bone regeneration, rat.

Надійшла до редакції 27.06.18

Контактна інформація

Любченко Олександр Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри стоматології дитячого віку, ортодонтії та імплантології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Амосова, 58.

Тел.: +380677480961.

E-mail: Lyubchenko.a.o.@gmail.com.

Кравцов Микита Сергійович – аспірант кафедри стоматології дитячого віку, ортодонтії та імплантології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Амосова, 58.

Тел. +380678880098.

E-mail: Kravtsov2929@gmail.com.

УДК 616.311-092:612.015.11:613.24/.25

О.Т. Письменная

Харьковский национальный медицинский университет

СОСТОЯНИЕ ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ В МЯГКИХ ТКАНЯХ ПОЛОСТИ РТА У ПОТОМСТВА КРЫС, ПОЛУЧАВШИХ НЕСБАЛАНСИРОВАННОЕ ПИТАНИЕ В ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Изучен окислительно-антиоксидантный гомеостаз у 86 крыс популяции WAG/G Sto на основании определения активности перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгат и малонового диальдегида, и антиоксидантной системы (супероксиддисмутазы и каталазы) в мягких тканях нижней челюсти. Наиболее выраженные изменения окислительно-антиоксидантного гомеостаза в мягких тканях нижней челюсти, которые заключаются в несоответствии степени активности показателей антиоксидантной системы уровню интенсивности процессов ПОЛ, имеют место у крыс, получавших в течение беременности несбалансированное питание с дефицитом питательных веществ, и их одно- и двухмесячного потомства. Нарушения окислительно-антиоксидантного гомеостаза при несбалансированном питании крыс являются одним из патогенетических факторов повреждения мягких тканей нижней челюсти, которые могут обуславливать развитие пародонтита и нарушение роста зубов.

Ключевые слова: несбалансированное питание, оксидантно-антиоксидантный гомеостаз, беременные крысы, крысята.

Введение

Заболевания пародонта являются одной из наиболее распространённых проблем стоматологии в последние годы [1]. Однако немало вопросов этиологии и патогенеза данного заболевания нуждаются в дальнейшем углублённом исследовании. Значительная роль отводится микроорганизмам, которые, находясь на поверхности зуба, инициируют воспалительные процессы в тканях пародонта, что способствует образованию костных карманов и потере костной ткани [1]. В последнее время появились работы, в которых уделяется внимание сбалансированности питания как фактору, способствующему предотвращению развития патологии зубочелюстной системы. Общеизвестно, что одним из важных механизмов повреждения клеток при различной патологии, в том числе и патологии зубочелюстной системы, являются нарушения окислительно-антиоксидантного гомеостаза (ОАГ). Было установлено, что несбалансированная по животным белкам и витаминам антиоксидантного ряда диета приводит к увеличению продуктов перекисного окисления липидов

(ПОЛ) и снижению надёжности ферментативной антиоксидантной системы (АОС) [2]. У больных с хроническим генерализованным пародонтитом при исследовании слюны установлена зависимость между показателями системы ПОЛ-АОС в ротовой жидкости и тяжестью поражения тканей пародонта у больных хроническим генерализованным пародонтитом [3]. Однако остаётся недостаточно изученным влияние негативных экзогенных факторов в течение беременности на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы беременных крыс и их потомства.

Цель данного исследования – изучение особенностей ОАГ в мягких тканях нижней челюсти одно- и двухмесячного потомства крыс-матерей, получавших в течение беременности несбалансированное питание с избытком и недостатком питательных веществ.

Материал и методы

Экспериментальное исследование проведено на 86 рандомбредных крысах популяции WAG/G Sto. Изучено состояние ОАГ в мягких тканях нижней челюсти у крыс (n=19), их одномесячного (n=35) и двухмесячного (n=32)

© О.Т. Письменная, 2018

потомства. Крысы-матери, которые находились на стандартном рационе вивария, составили 1-ю (контрольную) группу; во 2-ю группу вошли крысы, получавшие питание с избытком питательных веществ, в 3-ю – крысы, которые находились на диете с недостатком питательных веществ. Потомство матерей контрольной группы составили группы 1-1 и 1-2 (соответственно одно- и двухмесячные крысята). Потомство матерей, получавших во время беременности питание с избытком питательных веществ, составили группы 2-1 и 2-2 (соответственно одно- и двухмесячные крысята). Потомство матерей, получавших гипокалорийную диету, составили группы 3-1 и 3-2 (соответственно одно- и двухмесячные крысята).

Алиментарный фактор влияния на крыс создавали с использованием экспериментальных моделей, разработанных на кафедре патологической физиологии им. Д.Е. Альперна Харьковского национального медицинского университета [4, 5].

Активность ПОЛ оценивали на основании содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА), активность АОС – на основании активности супероксиддисмутазы (СОД) на биохимическом анализаторе Stat Fax 303 Plus и каталазы (КАТ) на спектрофотометре СФ-46 [6–8].

Содержание животных и эксперименты проводили согласно положениям «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», утверждённых Первым национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001). Животных выводили из эксперимента путём ингаляционного введения углекислого газа. Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программы STATISTICA-10. Для оценки достоверности различий применяли критерий U Манна–Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Таблица 1. Показатели активности ПОЛ и АОС в мягких тканях нижней челюсти у крыс-матерей ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа (n=6)	2-я группа (n=6)	3-я группа (n=7)
ДК, мкМ/л	36,23±0,79	45,19±3,32**	37,93±3,71 ($p_2 < 0,05$)
МДА, мкМ/л	3,56±0,21	4,76±0,41*	4,82±0,45* ($p_2 > 0,05$)
СОД, мкг/л	33,19±1,69	38,74±1,3*	38,8±1,28* ($p_2 > 0,05$)
КАТ, мккат/л	26,13±2,67	29,29±1,11	26,53±2,3 ($p_2 > 0,05$)

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с 1-й группой; p_2 по сравнению со 2-й группой.

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты исследования ОАГ в мягких тканях нижней челюсти крыс-матерей, получавших гиперкалорийную диету (2-я группа), показали активизацию ПОЛ (табл. 1). Об этом свидетельствует существенное накопление как первичных (ДК) на 24,73% ($p < 0,01$), так и вторичных (МДА) на 33,71% ($p < 0,01$) продуктов по сравнению с контрольной (1-й) группой, что манифестирует преобладание вторичных продуктов ПОЛ. Показатели активности АОС–СОД и КАТ, оказались повышенными на 16,72% ($p < 0,05$) и 12,1% ($p > 0,05$) соответственно. Полученные данные отражают активацию как ПОЛ, так и АОС, однако степень повышения активности последней не соответствует степени активации ПОЛ; в первую очередь это касается КАТ, уровень активности которой недостаточен для предотвращения накопления токсичной для клеточных мембран перекиси водорода (H_2O_2) [9].

У крыс-матерей 3-й группы изменения ОАГ несущественно отличаются от таковых у животных 2-й группы. Так же, как и у последних, при сравнении с нормативными показателями выявлено увеличение активности ПОЛ и АОС за счёт повышения уровня МДА (на 35,4%, $p < 0,05$) и активации СОД (на 16,9%, $p < 0,05$), но уровень ДК и КАТ не имеет достоверных отличий от нормы, что свидетельствует о недостаточности защитных механизмов для нормализации нарушений ОАГ, обусловленных дефицитом энергетических субстратов алиментарного генеза.

У одномесячных крысят группы 2-1 наблюдается достоверное ($p < 0,05$) снижение активности ПОЛ (ДК на 17,06% и МДА на 17,5%), табл. 2. Однако показатели активности АОС (СОД и КАТ) повышены (на 5,84% ($p < 0,01$) и 1,04% ($p > 0,05$) соответственно), что свидетельствует о том, что у крысят в перинатальном периоде имела место активация процессов ПОЛ, обусловившая повышение активности АОС, что к их одномесячному возрасту привело к снижению процессов ПОЛ и

Таблиця 2. Показатели активности ПОЛ и АОС в мягких тканях нижней челюсти у одномесячного потомства крыс-матерей, получавших несбалансированное питание во время беременности ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1-1 (n=11)	Группа 2-1 (n=14)	Группа 3-1 (n=10)
ДК, мкМ/л	28,22±2,23	23,41±0,18*	29,68±0,27* ($p_{2-1} < 0,05$)
МДА, мкМ/л	1,98±0,15	1,63±0,33*	1,98±0,04 ($p_{2-1} > 0,05$)
СОД, мкг/л	35,55±1,11	37,63±0,21**	32,24±0,23** ($p_{2-1} > 0,05$)
КАТ, мккат/л	24,9±0,23	24,64±0,17	19,47±0,23** ($p_{2-1} > 0,05$)

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с группой 1-1; p_{2-1} – по сравнению с группой 2-1.

уменьшению степени нарушения АОГ в мягких тканях челюсти.

У одномесячных крысят от матерей, получавших в течение беременности гипокалорийную диету (группа 3-1), уровень показателей ПОЛ незначительно отличается от нормативного (у крысят группы 1-1), но при этом наблюдается существенное ($p < 0,01$) снижение активности показателей АОС (активность СОД снижена на 20,6%, КАТ – на 9,3%) (табл. 2). По сравнению с одномесячными крысятами, матери которых получали избыточное питание (группа 2-1), показатели ПОЛ достоверно повышены, а АОС – снижены. Такие изменения указанных показателей свидетельствуют о нарушении АОГ в связи с несоответствием сниженной активности АОС уровню активности ПОЛ, обуславливающим развитие оксидативного стресса.

У двухмесячных крысят от матерей, получавших избыточное питание (группа 2-2), направленность и степень отклонения от норматива показателей ПОЛ и АОС практически одинаковы (табл. 3), что свидетельствует об отсутствии нарушений АОГ в мягких тканях нижней челюсти.

Таблиця 3. Показатели активности ПОЛ и АОС в мягких тканях нижней челюсти у двухмесячного потомства крыс-матерей, получавших несбалансированное питание во время беременности ($M \pm m$)

Показатель	Группа 1-2 (n=9)	Группа 2-2 (n=15)	Группа 3-2 (n=8)
ДК, мкМ/л	36,71±0,14	33,31±0,17**	29,68±0,27* ($p_{2-2} < 0,05$)
МДА, мкМ/л	2,31±0,03	2,32±0,04	1,98±0,04 ($p_{2-2} > 0,05$)
СОД, мкг/л	35,37±0,23	33,68±0,13**	32,24±0,23** ($p_{2-2} > 0,05$)
КАТ, мккат/л	24,01±0,12	24,27±0,21	19,47±0,23** ($p_{2-2} > 0,05$)

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с группой 1-2; p_{2-2} по сравнению с группой 2-1.

У двухмесячных крысят от матерей, имевших алиментарный дефицит во время беременности (группа 3-2), уровень ДК и МДА существенно ($p < 0,01$) повышен (на 14,27 и 36,83% соответственно) при снижении активности КАТ (на 8,6%, $p < 0,01$) и активности СОД, не отличающейся от нормативного значения

у крысят группы сравнения (группа 1-2). По сравнению с крысятами от матерей, получавших избыточное питание (группа 2-2), показатели ПОЛ (ДК и МДА) и СОД достоверно повышены, а активность КАТ снижена. Таким образом, у двухмесячных крысят, пренатальное развитие которых проходило в условиях энергетического дефицита, в мягких тканях нижней челюсти наблюдается существенное нарушение АОГ с развитием оксидативного стресса, которое чревато развитием пародонтита и нарушением роста зубов [10].

Выводы

1. Несбалансированное питание крыс в течение беременности негативно влияет на АОГ в мягких тканях нижней челюсти как у них самих, так и у их потомства.

2. Наиболее выраженные изменения окислительно-антиоксидантного гомеостаза в мягких тканях нижней челюсти в виде несоответствия степени активности показателей антиоксидантной системы уровню интенсивности процессов ПОЛ имеют место у крыс, получавших в течение беременности несбалансированное питание с дефицитом питательных веществ, и их одно-и двухмесячного

потомства; у последних степень нарушения окислительно-антиоксидантного гомеостаза наибольшая.

3. Нарушения окислительно-антиоксидантного гомеостаза при несбалансированном питании крыс являются одним из патогенетических факторов повреждения мягких

тканей нижней челюсти, которые могут обуславливать развитие пародонтита и нарушение роста зубов.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении обусловлены недостаточной изученностью патогенеза изменений мягких тканей нижней челюсти у крыс-матерей, получавших несбалансированное питание во время беременности, и их потомства. Требуется дальнейшего изучения зна-

чимости пренатальных изменений алиментарного генеза мягких тканей дёсен крысят в развитии заболеваний твёрдых тканей зубов (в частности, кариеса и периодонтита), а также заболеваний пародонта и слизистых оболочек полости рта. Изучение данных вопросов позволит выяснить наличие связей между характером питания и наличием риска развития патологий зубов у беременных женщин и их детей.

Литература

1. Поворознюк В.В. Костная система и заболевания пародонта / В.В. Поворознюк, И.П. Мазур / 3-е изд. – Киев: Книга плюс, 2005. – 448 с.
2. Влияние несбалансированной диеты на состояние прооксидантно-антиоксидантной системы крови крыс при иммунизации АДС-анатоксином / А.Ю. Волянский, Ю.В. Никитченко, И.Ю. Кучма, Л.Л. Симиренко // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2008. – № 4. – С. 30.
3. Бутюгин И.А. Состояние системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита в смешанной слюне у больных хроническим генерализованным пародонтитом / И.А. Бутюгин, И.А. Волчегорский // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2014. – № 2. – С. 44–47.
4. Пат. 80979 Україна, МПКG09B 23/28(2006.01). Спосіб моделювання надмірної ваги / Ніколаєва О.В., Ковальцова М.В., Євтушенко Т.Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № и 2013 01221; заявл. 01.02.13; опубл. 10.06.13. Бюл. № 11.
5. Пат. 81453 Україна, МПКG09B 23/28(2006.01). G 09B 23/34(2006.01). Спосіб моделювання аліментарної недостатності / Ніколаєва О.В., Ковальцова М.В., Євтушенко Т.Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № и 2013 01910; заявл. 18.02.13; опубл. 25.06.13. Бюл. № 12.
6. *Стомная Н.Д.* Методы определения некоторых продуктов перекисного окисления липидов в тканях животных / под ред. акад. В.Н. Ореховича // *Современные методы в биохимии*. – М.: Медицина, 1977. – С. 62–65.
7. *Костюк В.А.* Простой и чувствительный метод определения активности СОД, основанный на реакции окисления кверцетина / В.А. Костюк, А.И. Потапович, Ж.В. Ковалева // *Вопросы медицинской химии*. – 1990. – № 2. – С. 88–91.
8. *Дубинина Е.Е.* Методы определения активности каталазы / Е.Е. Дубинина, Л.Ф. Ефимова, Л.Н. Сафронова // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 8. – С. 16–19.
9. *Владимиров Ю.А.* Свободные радикалы в биологических системах / Ю.А. Владимиров // *Соросовский образовательный журнал*. – 2000. – № 6 (12). – С. 13.
10. Биохимический состав и функции биологических жидкостей ротовой полости в норме и при различных патологических состояниях : Учеб.-метод. пособие по дисциплине «Биологическая химия» для студентов 2-го курса специальности «Стоматология» / Е.В. Александрова, Д.Н. Синченко, О.Б. Макоед, С.В. Левич. – Запорожье: ЗГМУ, 2017. – 103 с.

References

1. Povorozniuk V.V., Mazur I.P. (2005). *Kostnaia sistema i zabolevaniia parodonta* [Bone system and periodontal diseases] (3d ed.). Kiev: Kniha plus, 448 p. [in Russian].
2. Volianskii A.Yu., Nikitchenko Yu.V., Kuchma I.Yu., Simirenko L.L. (2008). Vliianiie nesbalansirovannoi diety na sostoianiie prooksidantno-antioksidantnoi sistemy krovi krysv pri immunizatsii ADS-anatoksinom [Influence of an unbalanced diet on the state of the antioxidant prooxidant-antioxidant system of rats during immunization with ADS-toxoid]. *Annals of Mechnikov Institute*, № 4, p. 30 [in Russian].
3. Butiuhin I.A., Volchehorskii I.A. (2014). Sostoianiie sistemy perekisnoe okisleniie lipidov – antioksidantnaia zaschita v smeshannoi sliune u bolnykh khronicheskim heneralizovannym parodontitom [State of the lipid peroxidation system – antioxidant protection in mixed saliva in patients with chronic

generalized periodontitis]. *Klinicheskaia laboratornaia diahnostika – Clinical laboratory diagnostics*, № 2, pp. 44–47 [in Russian].

4. Pat. 80979 Ukraine, МРКГ09В 23/28(2006.01). *Sposib modeliuвання nadmirnoi vahy* [The method of overweight modeling]. Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H.; Applicant and patent holder Kharkiv National Medical University. – № у 2013 01221; stated. 01.02.13; posted. 10.06.13, Biul. № 11 [in Ukrainian].

5. Pat. 81453 Ukraine, МРКГ09В 23/28(2006.01) G 09В 23/34(2006.01). *Sposib modeliuвання alimentarnoi nedostatnosti* [Method of modeling alimentary deficiency]. Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H.; Applicant and patent holder Kharkiv National Medical University. – № у 2013 01910; stated. 18.02.2013; posted. 25.06.2013, Biul. № 12 [in Ukrainian].

6. Stomnaia N.D. (1977). Metody opredeleniia nekotorykh produktov perekisnoho okisleniia lipidov v tkaniakh zhivotnykh [Methods for the determination of certain products of peroxide oxidation of lipids in animal tissues]. *Sovremennyye metody v biokhimiі – Modern methods in biochemistry* (Ed. V.N. Orekhovich). Moscow: Meditsina, pp. 62–65 [in Russian].

7. Kostyuk V.A., Potapovich A.I., Kovaleva Zh.V. (1990). Prostoi i chuvstvitelnyi metod opredeleniia aktivnosti SOD, osnovannyi na reaktsii okisleniia kvartsetina [A simple and sensitive method for determining the activity of SOD, based on the reaction of oxidation of quercetin]. *Voprosy meditsinskoy himii – Questions of medical chemistry*, № 2, pp. 88–91 [in Russian].

8. Dubinina E.E., Efimova L.F., Safronova L.N. (1988). Metody opredeleniia aktivnosti katalazy [Methods for the determination of catalase activity]. *Laboratornoie delo – Laboratory work*, № 8, pp. 16–19. [in Russian].

9. Vladimirov Yu.A. (2000). Svobodnyie radikaly v biolohicheskikh sistemakh [Free radicals in biological systems]. *Sorosovskii obrazovatelnyi zhurnal – Soros Educational Journal*, № 6 (12), p. 13 [in Russian].

10. Aleksandrova Ye.V., Sinchenko D.N., Makoied O.B., Levich S.V. (2017). *Biokhimicheskii sostav i funktsii biolohicheskikh zhidkostei rotovoi polosti v norme i pri razlichnykh patolohicheskikh sostoianniakh: uchebno-metodicheskoe posobie po distsipline «Biolohicheskaia himiia» dlia studentov 2 kursa spetsialnosti «Stomatolohiia»* [Biochemical composition and functions of oral fluid in normal and under various pathological conditions: educational and methodological manual on the discipline «Biological Chemistry» for 2nd year students of the speciality «Stomatology»]. Zaporozhie : ZGMU, 103 p. [in Russian].

О.Т. Письменная

СТАН ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ В М'ЯКИХ ТКАНИНАХ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПОТОМСТВА ЩУРІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ НЕЗБАЛАНСОВАНЕ ХАРЧУВАННЯ ПРОТЯГОМ ВАГІТНОСТІ

Вивчено окислювально-антиоксидантний гомеостаз у 86 щурів популяції WAG/G Sto на підставі визначення активності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югат і малонового діальдегіду, та антиоксидантної системи – супероксиддисмутази та каталази) в м'яких тканинах нижньої щелепи. Найбільш виражені зміни окислювально-антиоксидантного гомеостазу в м'яких тканинах нижньої щелепи, які полягають у невідповідності ступеня активності показників антиоксидантної системи рівню інтенсивності процесів ПОЛ, мають місце у щурів, які отримували протягом вагітності незбалансоване харчування з дефіцитом поживних речовин, і їх одно- і двох-місячного потомства. Порушення окислювально-антиоксидантного гомеостазу при незбалансованому харчуванні щурів є одним з патогенетичних чинників ушкодження м'яких тканин нижньої щелепи, які можуть зумовити розвиток пародонтиту і порушення росту зубів.

Ключові слова: незбалансоване харчування, оксидантно-антиоксидантний гомеостаз, вагітні щури, щуренята.

О.Т. Pysmennа

STATUS OF PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEM IN THE SOFT TISSUE OF ORAL CAVITY OF THE RAT'S OFFSPRING KEEPING TO UNBALANCED NUTRITION

Oxidative-antioxidant homeostasis in 86 rats of WAG/G Sto population was studied based on the determination of lipid peroxidation (LP) activity – diene conjugate and malonic dialdehyde, and the antioxidant system (AOS) – superoxide dismutase and catalase, in soft tissues of the inferior maxilla. The most prominent DAG changes in the soft tissues of the inferior maxilla in the form of inconsistency in the

degree of activity of AOS indicators are the level of LP intensity are shown in rats keeping to unbalanced diet during pregnancy with dietary deficiency, and their 1- and 2-months offspring. DAG violation when keeping up to unbalanced nutrition of rats is one of the pathogenetic damage factors to the soft tissues of the inferior maxilla, which can lead to the development of parodontitis and dysplasia.

Key words: *unbalanced nutrition, oxidative antioxidant homeostasis, pregnant rats, infant rats.*

Надійшла до редакції 23.08.18

Контактна інформація

Письменна Ольга Тарасівна – аспірант кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

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

Тел.: +380505762736.

E-mail: olechkarysmennaya@gmail.com.

УДК 616-089+616-001.17+616.5+616-092.9

О.Я. Попадюк

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ БІОДЕГРАДУЮЧИХ ПОЛІМЕРНИХ МАТЕРІАЛІВ У ЛІКУВАННІ ОПІКОВИХ РАН ШКІРНИХ ПОКРИВІВ ІІІБ СТУПЕНЯ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

В експерименті на тваринах вивчали ранозагоювальні властивості розроблених нами біодеградуючих полімерних матеріалів у вигляді плівки «біодеп» і «біодеп-нано». Плівки накладали на ранову поверхню експериментально викликаного опіку шкіри ІІІБ ступеня після хірургічно видалених некротичних тканин і спостерігали за станом рани, навколишніх тканин, вивчали планіметричні та патоморфологічні показники загоєння ран. Результати показали, що розроблені полімерні плівки покращують загоєння опікової рани, зменшують запальний процес тканин рани, а плівка, що насичена наноксидом цинку, ефективно знищує мікробну флору в опікових ранах та попереджає розвиток гнійного процесу. Встановлено, що біодеградуюча полімерна плівка «біодеп-нано» є високоєфективним засобом загоювання опікових ран, а наноксид цинку має відмінні протимікробні властивості, не викликає негативного впливу на рану та навколишні тканини.

Ключові слова: полімерна плівка, наноксид цинку, термічний опік, рани, експеримент.

Вступ

Опікова травма в різних країнах є одним із найбільш поширених видів пошкоджень мирного часу. За даними ВООЗ, на термічні пошкодження припадає 6% від усіх травм, причому число постраждалих постійно зростає, а смертність від важких опіків протягом життя становить 1%, і по всьому світу від опіків щорічно вмирає понад 300 тис. людей [1, 2].

Опіки більш поширені в країнах, що розвиваються. Опікові пошкодження можуть призвести до відкритих ран, інвалідності, смерті, економічних наслідків, емоційних і психологічних ускладнень та фінансових втрат для пацієнтів. Такі пацієнти потребують первинної терапії й адекватної реабілітації. Незважаючи на те, що більше 90% усіх опіків можна запобігти, їх кількість не зменшується і залишається основною проблемою громадського здоров'я [3].

Патологічні процеси в організмі, зумовлені втратою значної частини шкірного покриву, супроводжуються больовим синдромом, дегідратацією, до якої приєднується інфекція, ендогенна інтоксикація і поліорганна дис-

функція. Тому місцеве лікування опікової рани є найважливішим компонентом в комплексній терапії тяжкохворих [4].

Доведений факт спільності процесів загоєння ранового дефекту будь-якої етіології та локалізації, що відображається фазністю перебігу ранового процесу: запалення – регенерація – епітелізація – реорганізація рубця [5].

Традиційним методом лікування опікових ран, особливо в побутових умовах, є використання місцевих ранозагоювальних засобів. Більшість препаратів не відповідають сучасним аспектам ефективного лікування ран, не впливають комплексно на патогенез ранового процесу, містять резистентні антибіотики чи антисептики, що пригнічують грануляції, засоби, що спричиняють дегідратацію, та зменшують доступ кисню до рани, що є неефективним у лікуванні та може призвести до ускладнень [6–8].

На сьогодні існує велика кількість методів, способів лікування опіків, розроблено безліч препаратів з різним механізмом дії та цільовим призначенням. В практику впроваджені нові перев'язувальні матеріали та покриття для лікування ран [9], пов'язки на ос-

© О.Я. Попадюк, 2018

нові матеріалів тваринного та рослинного походження, а також синтетичні засоби [10, 11].

Підвищити якість лікування пацієнтів з рановими дефектами опікової етіології можливо шляхом удосконалення методів місцевої терапії залежно від фази перебігу ранового процесу завдяки розробленим ефективним рановим покриттям [12, 13].

Перспективним є розроблення матеріалу, який міг би служити матрицею для росту тканин, стимулював зростання власних клітин організму та завдяки протекторним властивостям і здатності підтримувати місцевий гомеостаз створював оптимальні умови для перебігу ранового процесу [14, 15].

Актуальною залишається проблема розроблення та впровадження нових біодоступних сучасних засобів лікування опіків III ступеня за допомогою покриттів [16]. Значна кількість таких ранових покриттів вивчається в експерименті, що дозволяє всебічно оцінити ефективність їх застосування [17]. Експериментальні дослідження проводяться на піддослідних тваринах з дотриманням усіх вимог щодо захисту тварин і морфологічним вивченням тканин опікових ран [18, 19].

Одним із основних засобів визначення характеру і темпів загоєння ран є реєстрація швидкості зменшення поверхні рани в часі за допомогою планіметричних методів дослідження [20].

З урахуванням складності проблеми опікової травми і того, що зараз відбувається стрімкий пошук ефективного полімерного ранового покриття, нами розроблений спосіб місцевого лікування опікових ран III ступеня на основі застосування нановмісних біодеградуючих полімерних матеріалів.

Мета дослідження – покращення ефективності місцевого лікування опікових ран шкірних покривів III ступеня шляхом застосування сучасних нановмісних біодеградуючих полімерних матеріалів.

Матеріал і методи

Для дослідження застосовувались розроблені нами нановмісні біодеградуючі полімерні матеріали у вигляді плівок: біодеградуюча полімерна основа «біодеп» [21] та біодеградуюча полімерна плівка «біодеп-нано» [22]. Біодеградуюча полімерна основа «біодеп» складається з желатину, полівінілового спирту, гліцерину, що зшиті молочною кислотою під дією мікрохвильового опромінення, та є основою для наповнення діючими лікарськими засобами і може застосо-

уватись як у різних формах, так і у вигляді плівки різної товщини. Біодеградуюча полімерна плівка «біодеп-нано» є біодеградуючою полімерною основою, у яку додано наноксид цинку (≤ 30 нм) у концентрації 5% як високо-ефективний протимікробний засіб. Фізико-хімічні та протимікробні властивості розроблених нами біодеградуючих полімерних матеріалів були нами всебічно вивчені та обґрунтовані [23].

Дослідження проводили на дорослих білих щурах лінії Вістар середньою масою 300 г, які утримувались у віварії Івано-Франківського національного медичного університету згідно з санітарно-гігієнічними нормами утримання лабораторних тварин і роботи з ними (2002) та відповідно до вимог «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», схвалених I Національним конгресом з біоетики 20.09.04 р., (м. Київ, Україна), узгодженими з «Правилами виконання робіт з використанням експериментальних тварин», затвердженими Наказом МОЗ України і Законом України «Про захист тварин від жорсткого поводження» від 22.06.17 р. № 2120-VIII та правилами Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986) [24].

Досліджено три групи тварин (по 12 особин у кожній). Тваринам 1-ї контрольної групи застосовували щоденно стерильні м'язові серветки; 2-ї групи – біодеградуючу полімерну основу «біодеп»; 3-ї – біодеградуючу полімерну плівку «біодеп-нано». Моделювання опікової рани III ступеня проводили в стерильних умовах операційної віварію під загальним знеболенням шляхом внутрішньом'язового введення тваринам 0,15 мл оксибутирату натрію з розрахунку на 100 г маси. До стрижня електричного паяльника потужністю 150 Вт прикріплювали металеву пластину товщиною 1,5 мм і діаметром 12 мм ($S=144$ мм²), яку нагрівали струмом до 250 °C та прикладали до підготовленої попередньо поголеної ділянки шкірних покривів по верхньобоківій поверхні спини протягом 5 с.

Протягом 3-х діб спостерігали за тваринами та видаляли утворені некротичні тканини хірургічним способом з формуванням ранової поверхні. На підготовлену ранову поверхню накладали фрагмент розробленої плівки товщиною 2 мм (діаметр плівки відповідав діаметру вільної ранової поверхні). Заміну матеріалу проводили кожні 2 доби.

Оцінку стану ран, поведінку тварин та планіметричне дослідження проводили на 3-тю, 7-му, 14-ту та 21-шу добу після видалення некротичних тканин площини опіку. Спостерігали за станом ранової поверхні, очищенням рани, утворенням грануляцій, епітелізацією рани, вимірювали площу рани планіметричним способом за допомогою програми UTHSCSA ImageTool 2.0 [25].

Піддослідних тварин виводили з експерименту згідно рекомендацій та етичних стандартів відповідно до Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 22.06.17 р. № 2120-VIII (2120-19) шляхом введення великих доз розчину тіопенталу натрію та проводили забір матеріалу ділянки рани для подальшого патоморфологічного дослідження.

Морфологічні дослідження проводили на базі кафедри патоморфології та судової медицини Івано-Франківського національного медичного університету. Матеріал, отриманий після виведення тварин з експерименту, фіксували 48 годин у 10%-вому розчині нейтрального забуференого формаліну, а далі зневоднювали у висхідній батареї спиртів і здійснювали парафінову заливку. На санному мікротомі робили серійні гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. Після депарафінізації зрізів препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином та аналізували їх на мікроскопі Carl ZEISS Axio-star plus (Microlmaning, Німеччина), обладнаному фотокамерою Canon G 10 для отримання цифрових зображень.

Результати досліджень статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента. Відмінності середніх вважали значущими при рівні ймовірності не менше 95% ($p \leq 0,05$).

Результати

Після прикладання нагрітої металевієї пластини утворювалась опікова ділянка площею $S=(144,14 \pm 0,37)$ мм². На 3-тю добу після видалення некротичних тканин сформованого опікового струпа утворювалась ранова поверхня (таблиця).

Тварини 1-ї групи, яким після хірургічної некректомії не застосовували додаткове лікування, показали дуже повільну динаміку за-

гоєння ран під струпом. Утворення щільного струпа не давало можливості загоюватись рані швидко та результативно. Візуально спостерігалися запалення навколо рани та серозні виділення з-під струпа.

Отримані дані показали, що у тварин 1-ї групи на 3-тю добу площа ран практично не змінювалась, відмічалися гіперемія і набряк країв рани та інтенсивна ексудація. Морфологічно спостерігали некротичні зміни покривного епітелію з крововиливами та дистрофічними процесами в дермі (рис. 1).

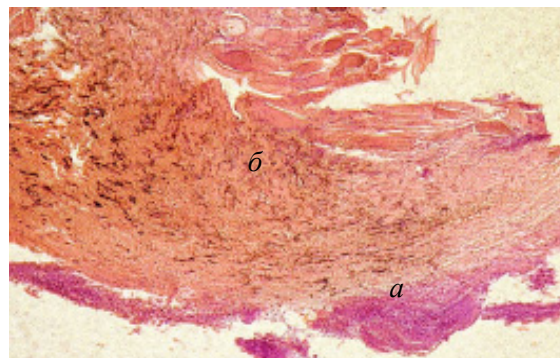


Рис. 1. Ділянка опіку шкіри тварин 1-ї групи через 3 доби.

Некроз покривного епітелію (а). Крововиливи та дистрофічні зміни дерми (б). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. 10, об. 20

У однієї тварини виявлені ознаки інфікування з вираженим запальним процесом. Грануляції та епітелізація на 3-тю добу відсутні.

На 7-му добу в 1-й групі площа ран зменшилась майже на 20% (рис. 2). У однієї тварини спостерігалось утворення щільного струпа, під яким були гнійні виділення та серозний ексудат. Морфологічно в цей термін спостерігалася вогнищева регенерація покривного епітелію на тлі лімфогістіоцитарної інфільтрації дерми та підшкірних м'язів.

На 14-ту добу площа ран у тварин 1-ї групи зменшилась практично наполовину. Краї струпа підігнуті. Присутні ознаки серозного ексудату. Морфологічно відмічалися заміщення некротичних мас грануляційною тканиною на тлі помірного набряку та регенерація покривного епітелію з початком диференціювання клітин на шари (рис. 3).

Площа ранової поверхні у різні терміни спостереження, (M±m) мм²

Група тварин	Терміни спостереження, доба				
	0	3-тя	7-ма	14-та	21-ша
1-ша		137,0±0,33	116,33±0,88	70,67±1,45	30,67±1,67
2-га	144,14±0,37	107,67±4,81	87±1,53	41,33±2,85	6±2,52
3-тя		104,33±2,91	73±0,58	32,33±0,88	–

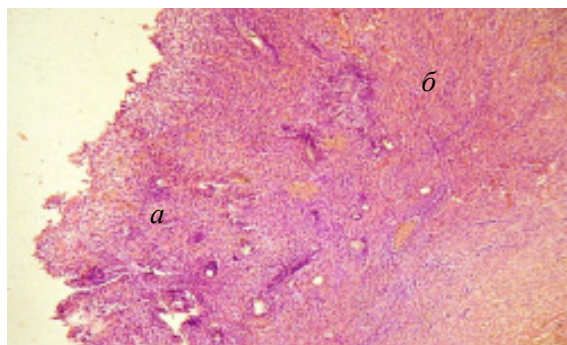


Рис. 2. Ділянка опіку шкіри тварин 1-ї групи через 7 діб.

Регенерація покривного епітелію (а).
Лімфогістіоцитарна інфільтрація дерми та підшкірних м'язів (б).
Забарвлення гематоксиліном і еозином.
Зб.: ок. 10, об. 20

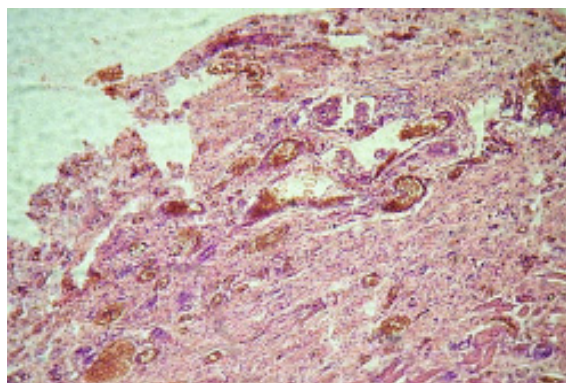


Рис. 3. Ділянка опіку шкіри тварин 1-ї групи через 14 діб. Заміщення некротичних мас грануляційною тканиною.

Забарвлення гематоксиліном і еозином.
Зб.: ок. 10, об. 20

На 21-шу добу рани тварин контрольної групи суттєво зменшилися у розмірах, але повного їх заживлення та покриття епітелієм не відбулося. Зняття пов'язки призводило до пошкодження грануляційної тканини. Ознаки ексудації були слабо виражені, а у ранах візуалізувалися грануляції, та епітелізація відбувалася тільки по краю рани. Недоліком застосування марлевих перев'язок з бетадином стало їхнє постійне висихання та щільна фіксація до площі рани, що пошкоджувало грануляції та сповільнювало загоєння ран. Патогістологічна картина у 95% тварин відповідала такій, що відбувалася на 14-ту добу після виведення тварин з експерименту.

У групах тварин, де застосовувались розроблені нами полімерні плівки, було відмічено зменшення площі ран уже на 3-тю добу після некректомії майже на 25% у 2-й групі та 27% у 3-й та появу поодиноких грануляцій по краю ран. Морфологічно в 2-й та 3-й гру-

пах спостерігали переважно однакові зміни в ділянці опіку з дещо інтенсивнішими регенеративними процесами. Так, вже на 3-тю добу відмічається утворення грануляційної тканини під некротичними масами, що поширюються на власне дерму та підшкірні м'язи на тлі запальної інфільтрації та набряку (рис. 4).

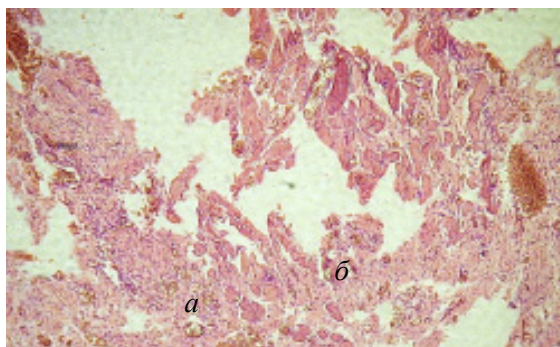


Рис. 4. Ділянка опіку шкіри тварин 2-ї групи через 3 доби. Некротичні маси дерми (а) та підшкірних м'язів (б) заміщуються грануляційною тканиною. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. 10, об. 20

У тварин, яким застосовувалась плівка «біодеп-нано», зменшення рани було кращим, ніж у тварин з плівкою «біодеп», але без суттєвої переваги. На 7-му добу відмічено ознаки інфікування та запалення у однієї тварини із 2-ї групи. У даній групі тварин спостерігали епітелізацію, яка по периферії проходила нерівномірно, а площа ран становила 39% від початкової. У тварин 3-ї групи інфікувань не спостерігалось, площа ран зменшилась на 49%. Спостерігалась виражена епітелізація по краю рани. Мікроскопічно відмічалася регенерація волосяних фолікулів і епітелію з початком диференціації та правильної стратифікації клітин на тлі набряку власне дерми і м'язів (рис. 5).

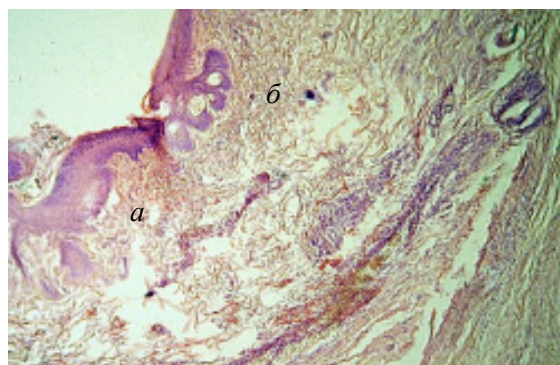


Рис. 5. Ділянка опіку шкіри тварин 3-ї групи через 7 діб. Регенерація покривного епітелію (а) та волосяних фолікулів (б) на фоні запальної інфільтрації дерми (в).
Забарвлення гематоксиліном і еозином.
Зб.: ок. 10, об. 20

Слід відмітити, що у перші 7 днів плівки добре деградували та їх заміна проводилась кожні 2 доби, але вже після 8-ї доби плівки не змінювали, бо вираженого ексудативного процесу не відбувалося і плівки не деградували, а виконували лише функції покривлі, вологозберігаючу та захисну, а їх дія з перших днів застосування сприяла швидшому утворенню грануляцій та епітелізації в подальшому. На 14-ту добу площа ран тварин 2-ї та 3-ї груп зменшилась більш ніж на 71%, а грануляційна тканина добре розвивалась у дні рани з вираженою епітелізацією від країв до периферії. Вже на 16-ту і 17-ту добу рани повністю були покриті епітеліальними клітинами у групі тварин, яким застосовувалась біодеградуєча полімерна плівка «біодеп-нано». Повне заживлення рани в групі тварин, яким застосовували полімерну основу «біодеп», наставало на 18-ту добу, що було зумовлено відсутністю активної діючої речовини в її складі. На 21-й день незаживленими залишилися рани тільки у тварин групи контролю та у однієї тварини, у якої відбувалося інфікування з вираженим запальним процесом. У тварин 2-ї та 3-ї груп на 21-шу добу відмічали повне загоєння опікової рани з незначною кількістю геморагічного ексудату на поверхні епідермісу (рис. 6).

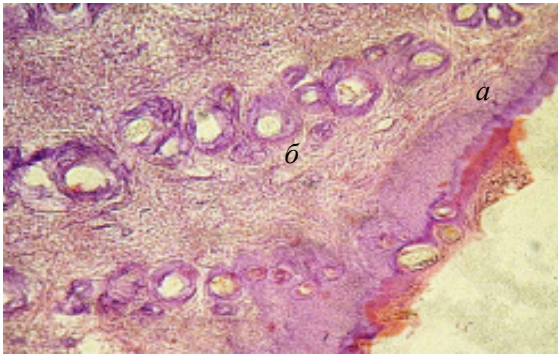


Рис. 6. Ділянка опіку шкіри у тварин 3-ї групи через 21 добу. Повна регенерація покривного епітелію (а) та волосяних фолікулів (б). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб.: ок. 10, об. 20.

Обговорення

На сьогодні найчастіше моделювання опіків проводять на щурах через схожість реакції їх тканин на опік і процесу їх заживлення з реакцією людських тканин. Джерелами опіку можуть бути гаряча вода, гарячі металеві інструменти, електрика і нагрітий парафін. Для моделювання опіку III ступеня найкраще підходить і застосовується метод нагрівання металеві пластина чи електричних приладів

від 170 до 400 °С [26, 27]. Нами змодельований опік III ступеня із застосуванням металеві пластина, що нагрівається під дією електричного струму. Це дозволило провести експериментальне дослідження, максимально наближене до реальних умов і вимог.

Планіметрична оцінка заживлення опікових ран з урахуванням загальної площі дефекту та інших показників дозволяє в повній мірі охарактеризувати основні етапи регенераційних процесів шкіри [28].

Проведення патоморфологічного дослідження з забарвленням зразків тканин гематоксиліном і еозином є достатнім та дозволяє оцінити такі параметри, як некроз тканин, гострий і хронічний запальний процеси у відповідь на пошкодження, ураження судин, утворення грануляційної тканини, утворення сполучної тканини та реепітелізації [29].

Результати дослідження свідчать, що розроблені біодеградуєчі полімерні матеріали мають комплексні властивості – сорбційні, паропропускні та біодеградуєчі, і виражену антибактеріальну дію. Саме такі властивості забезпечують умови для ефективного заживлення ран, зменшення їх розмірів, утворення грануляцій та пришвидшують епітелізацію. Зменшення площі ран на 3-тю добу можна пояснити вираженим сорбційним ефектом полімеру та скороченням шкірних покривів як реакцією на їх пошкодження. Саме еластичність полімерного матеріалу не дозволяє утворитись щільному рубцю та дозволяє рані лабільно зменшуватись у розмірах, створювати придатне для заживлення середовище, а наявність наноксиду цинку попереджає інфікування, що підтверджено відсутністю інфікованих у групі тварин, де застосовувалась плівка, насичена наноксидоміцином.

Висновки

1. Результати експериментального дослідження показали високу ранозаживляючу здатність розроблених нами біодеградуєчих полімерних матеріалів при місцевому лікуванні опіків III ступеня.

2. Особливість структури розроблених полімерів дозволяє забезпечити дренаж ексудату і дозоване виділення діючої речовини, що тим самим забезпечує достатньо вологе середовище у рані та створює оптимальні умови для швидкої регенерації тканин.

3. Розроблені нами біодеградуєчі полімерні матеріали є ефективним сучасним засобом лікування опікових ран і потребують подальшого вивчення та клінічного впровадження.

Література

1. WHO. A WHO plan for burn prevention and care. World Health Organization, 2008.
2. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality / N. Brusselsaers, S. Monstrey, D. Vogelaers et al. // *Crit Care*. – 2010. – Vol. 14 (5). – P. R188.
3. Ahn C.S. The true cost of burn / C.S. Ahn, P.K Maitz // *Burns*. – 2012. – Vol. 38 (7). – P. 967–974.
4. Herdon D.N. Total burn care / D.N Herdon. – Oxford: Saunders. 2012; 4th ed. – 808 p.
5. The cellular, biochemical, and mechanical phases of wound healing / R.E. Pollock, F.C. Brunnicardi, D.K. Andersen et al. // *Schwartz's Principles of Surgery; Ninth Edition*. – 2009; McGraw-Hill Professional.
6. Руденко В.В. Фармакоеконімічний аналіз лікарських препаратів для місцевого застосування у II фазі ранового процесу / В.В. Руденко, О.П. Шматенко, Р.Л. Притула // *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. – 2013. – Т. 12 (2). – С. 121–123.
7. Яковлева Л.В. Експериментальне вивчення нових препаратів для місцевого лікування ран: Метод. рекомендації / Л.В. Яковлева, О.В. Ткачова, Я.О. Бутко. – К.: ДЕЦ МОЗ України, 2013. – 52 с.
8. Currently known risk factors for hypertrophic skin scarring: a review / L. Butzelaar, M.M. Ulrich, A.B. Mink, van der Molen et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 69 (2). – P. 163–169. – DOI: 10.1016/j.bjps.2015.11.015.
9. The cell based dressing with living allogenic keratinocytes in the treatment of foot ulcers: a case study / Y. Bayram, M. Devenci, N. Imirzalioglu et al. // *British Journal of Plastic Surgery*. – 2005. – Vol. 58 (7). – P. 988–996.
10. Кризина П.С. Особливості перебігу запального процесу в інфікованих ранах при застосуванні для покриття їх поверхні гідратцелюлозною плівкою та АВВМ / П.С. Кризина. – «Дніпро» – МП. Буковинський мед. вісник. – 2001. – Вип. 5 (1). – С. 173–176.
11. Парамонов Б.А. Ожоги: Руководство для врачей / Б.А.Парамонов, Я.О. Порембский, В.Г. Яблонский. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 480 с.
12. Сравнительное изучение эффективности различных биоактивных материалов при лечении гнойных ран / С.Х. Григорян, А.К. Григорян, А.С. Нанян, Э.С. Григорян // *Материалы Международной конференции / под ред. В.Д. Федорова, А.А. Адамяна*. – Москва, 2001. – С. 101–102.
13. Добыш С.В. Современные перевязочные средства для лечения ран во второй фазе раневого процесса / С.В. Добыш, А.В. Васильев, О.В. Шурупова // *Материалы Международной конференции*. – Москва, 2001. – С. 115.
14. The role of moisture balance in wound healing / D. Okan, K. Woo, E. Ayello, G. Sibbald // *Adv. Skin Wound Care*. – 2007. – Vol. 20 (1). – P. 39–53.
15. Ovington L. Hanging Wet-to-Dry Dressings out to Dry / L. Ovington // *Adv. Skin Wound Care*. – 2002. – Vol. 15 (2). – P. 79–86.
16. Dermal substitution with Matriderm® in burns on the dorsum of the hand / H. Ryssel, G. Germann, O. Kloeters et al. // *Burns*. – 2010. – Vol. 36 (8). – P. 1248–1253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2010.05.003>
17. Improvement of wound tissue repair by chitosan films containing-borneol, a bicyclic monoterpene alcohol, in rats / R.S. Barreto, J.S. Quintans, A.S. Barreto et al. // *International Wound Journal*. – 2016. – Vol. 13. – P. 799–808.
18. In vitro experimental evaluation of wound and burns healing capacity after exposure to salty microclimate from Dej and Cacica / C. Munteanu, D. Munteanu, I. Simionca, M. Hoteteu // *Balneo-Research Journal*. – 2010. – Vol. 1 (1). – P. 30–34.
19. Development of experimental in vitro burn model / A.C. Fernandes, J.P. Franca, S. Gaiba et al. // *Acta Cirurgica Brasileira*. – 2014. – Vol. 29 (2). P. 15–20. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502014001400004>
20. Корнієнко В.В. Планіметрія поверхні опікової рани при використанні хітозанових мембран // *Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень*. – 2013. – Т. 1 (4). – С. 390–397.
21. Мельник Д.О., Мельник М.В., Попадюк О.Я., Нечитайло М.Ю., Геник С.М. Біодеградуюча полімерна основа «біодеп». Пат. 112145 Україна; заявл. 26.04.16; опубл. 12.12.16. Бюл. № 23.
22. Попадюк О.Я., Геник С.М., Нечитайло М.Ю., Мельник М.В., Мельник Д.О. Біодеградуюча полімерна плівка «біодеп-нано». Пат. 110594 Україна; заявл. 20.05.16; опубл. 10.10.16. Бюл. № 19.
23. Попадюк О.Я. Оценка деградирующих и механических свойств наносодержащих ранозаживляющих полимерных материалов / О.Я. Попадюк // *Новости хирургии*. – 2017. – Т. 25 (5). – С. 454–458.

24. Попадюк О.Я. Патоморфологічні особливості відновлення пошкоджених м'яких тканин із застосуванням біорозчинної полімерної плівки в експерименті / О.Я. Попадюк // Український журнал хірургії. – 2013. – Т. 4 (23). – С. 67–72.
25. UTHSCSA ImageTool 2.0, The University of Texas Health Science Center in San Antonio, 1995–1996. – Режим доступу: <http://ddsdx.uthscsa.edu/>.
26. Standardized burn model using a multiparametric histologic analysis of burn depth / A.J. Singer, L. Berruti, H.C. Thode Jr., S.A. McClain // *Academic Emergency Medicine*. – 2000. – Vol. 7 (1). – P. 1–6.
27. An optimized animal model for partial and total skin thickness burns studies / A.P. Campelo, M.W. Campelo, G.A. Britto et al. // *Acta Cirurgica Brasileira*. – 2011. – Vol. 26 (1). – P. 38–42.
28. Чадаев А.П. Современные методики местного медикаментозного лечения инфицированных ран / А.П. Чадаев, А.Д. Климиашвили // *Хирургия*. – 2003. – № 9. – С. 54–56.
29. Venter N.G. A new model for the standardization of experimental burn wounds / N.G. Venter, A. Monte-Alto-Costa, R.G. Marques // *Burns*. – 2015. – Vol. 41 (3). – P. 542–547.

References

1. WHO. A WHO plan for burn prevention and care (2008). World Health Organization.
2. Brusselaers N., Monstrey S., Vogelaers D., Hoste E., Blot S. (2013). Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Int. J. Pharm. Life Sci*, vol. 4 (12), pp. 3151–3158.
3. Ahn C.S., Maitz P.K. (2012). The true cost of burn. *Burns*, vol. 38 (7), pp. 967–974.
4. Herdon D.N. (2012). *Total burn care*. Oxford: Saunders. 4th ed., p. 808.
5. Pollock R.E., Brunnicardi F.C., Andersen D.K., Billiar T.R., David D., Hunter J.G., Matthews J.J. (2009). *The cellular, biochemical, and mechanical phases of wound healing*. Schwartz's Principles of Surgery, Ninth Edition. McGraw-Hill Professional.
6. Rudenko V.V., Shmatenko O.P., Prytula R.L. (2013). Farmakoeconomichnyi analiz likarskykh preparativ dlia mistsevoho zastosuvannya u II fazi ranovoho protsesu [Pharmacoeconomic analysis of medicinal products for local use in the second phase of the wound process]. *Aktualni pytannia farmatsevtichnoi i medychnoi nauky ta praktyky – Actual questions of pharmaceutical and medical science and practice*, vol. 12 (2), pp. 121–123 [in Ukrainian].
7. Yakovlieva L.V., Tkachova O.V., Butko Ya.O. (2013). *Eksperymentalne vyvchennia novykh preparativ dlia mistsevoho likuvannya ran: Metod. Rekomendatsiyi* [Experimental study of new drugs for local wound healing: Method. recommendations]. K. : DETS MOZ Ukrayiny. 52 p. [in Ukrainian].
8. Butzelaar L., Ulrich M.M., Mink van der Molen A.B., Niessen F.B., Beelen R.H. (2016). Currently known risk factors for hypertrophic skin scarring: a review. *Clin. Infect. Dis.*, vol. 69 (2), pp. 163–169. DOI: 10.1016/j.bjps.2015.11.015.
9. Bayram Y., Deveci M., Imirzalioglu N., Soysal Y., Sengezer M. (2005). The cell based dressing with living allogenic keratinocytes in the treatment of foot ulcers: a case study. *British Journal of Plastic Surgery*, vol. 58 (7), pp. 988–996.
10. Kryzyna P.S. (2001). *Osoblyvosti perebihu zapalnoho protsesu v infikovanykh ranakh pry zastosuvanni dlia pokryttia iikh poverkhni hidrattseliuloznoi plivkoiu ta AVVM* [Peculiarities of the inflammation process in infected wounds when applied to cover their surface with a hydrated cellulose film and AVVM]. «Dnepr» MP. Bukovinian medical herald, vol. 5 (1), pp. 173–176 [in Ukrainian].
11. Paramonov B.A., Porembskii Ya.O., Yablonskii V.G. (2000). *Ozhohi: Rukovodstvo dlia vrachei* [Burns: a guide for doctors]. SPb.: SpetsLit, 480 p. [in Russian].
12. Grihorian S.Kh., Grihoryan A.K., Nanian A.S., Grihoryan E.S. (2001). Sravnitelnoie izucheniie effektivnosti razlichnykh bioaktivnykh materialov pri lechenii hnoynykh ran [Comparative study of the effectiveness of various bioactive materials in the treatment of purulent wounds]. *Materialy Mezhdunarodnoi konferentsii – Materials of the International Conference*, ed. V.D. Fedorov, A.A. Adamyan. Moscow, pp. 101–102 [in Russian].
13. Dobysh S.V., Vasiliev A.V., Shurupova O.V. (2001). Sovremennyye pereviazochnyie sredstva dlia lecheniia ran vo vtoroi faze ranovoho protsesa [Modern dressings for the treatment of wounds in the second phase of the wound process]. *Materialy Mezhdunarodnoy Konferentsii – Materials of the International Conference*. Moscow, p. 115 [in Russian].

14. Okan D., Woo K., Ayello E., Sibbald G. (2007). The role of moisture balance in wound healing. *Adv. Skin Wound Care*, vol. 20 (1), pp. 39–53.
15. Ovington L. (2002). Hanging wet-to-dry dressings out to dry. *Adv. Skin Wound Care*, vol. 15 (2), pp. 79–86.
16. Ryssel H., Germann G., Kloeters O., Gazyakan E., Radu C.A. (2010). Dermal substitution with Matriderm® in burns on the dorsum of the hand. *Burns*, vol. 36 (8), pp. 1248–1253. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2010.05.003>
17. Barreto R.S., Quintans J.S., Barreto A.S., Albuquerque-Junior R.L., Galvio J.G., Gonsalves J.K. et al. (2016). Improvement of wound tissue repair by chitosan films containing-borneol, a bicyclic monoterpene alcohol, in rats. *International Wound Journal*, vol. 13, pp. 799–808.
18. Munteanu C., Munteanu D., Simionca I., Hoteteu M. (2010). In vitro experimental evaluation of wound and burns healing capacity after exposure to salty microclimate from Dej and Cacica. *Balneo-Research Journal*, vol. 1 (1), pp. 30–34.
19. Fernandes A.C., Franca J.P., Gaiba S., Aloise A.C., Oliveira A.F., Moraes A.A. et al. (2014). Development of experimental in vitro burn model. *Acta Cirurgica Brasileira*, vol. 29 (2), pp. 15–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502014001400004>
20. Korniienko V.V. (2013). Planimetriia poverkhni opikovoii rany pry vykorystanni khitozanovykh membran [Planimetry of the burn wound surface using chitosan membranes]. *Zhurnal klinichnykh ta eksperymentalnykh medychnykh doslidzhen – Journal of Clinical and Experimental Medical Research*, vol. 1 (4), pp. 390–397 [in Ukrainian].
21. Melnyk D.O., Melnyk M.V., Popadiuk O.Ya., Nechytaylo M.Yu., Henyk S.M. *Biodehradyucha polimerna osnova «biodep» [Biodegrading polymer base «biodep»]*: Pat. 112145 UA; stated. May 20, 2016; has published 10.10.2016. Byul. № 19.
22. Popadiuk O.Ya., Henyk S.M., Nechytaylo M.Yu., Melnyk M.V., Melnyk D.O. *Biodehradyucha polimerna plivka «biodep-nano» [Biodegrading polymeric film «biodep-nano»]*: Pat. 110594 UA; stated. May 20, 2016; has published 10.10.2016. Byul. № 19.
23. Popadyuk O.Ya. (2017). Otsenka dehradiruyushchikh i mekhanicheskikh svoistv nanosoderzhashchikh ranozazhivlyaiushchikh polimernykh materialov [Evaluation of the degrading and mechanical properties of nano-containing wound healing polymeric materials]. *Novosti khirurgii – Surgery news*, vol. 25 (5), pp. 454–458 [in Russian].
24. Popadyuk O.Ya. (2013). Patomorfologichni osoblyvosti vidnovlennia poshkodzhenykh miakykh tkanyn iz zastosuvanniam biorozchynnoii polimernoi plivky v eksperymenti [Pathomorphological features of restoration of damaged soft tissue using biodegradable polymer film in the experiment]. *Ukrayinskyi Zhurnal Khirurgii – Ukrainian Journal of Surgery*, vol. 4 (23), pp. 67–72 [in Ukrainian].
25. UTHSCSA ImageTool 2.0. The University of Texas Health ScienceCenter in San Antonio, 1995–1996. Retrieved from: <http://ddsdx.uthscsa.edu>
26. Singer A.J., Berruti L., Thode Jr.H.C., McClain S.A. (2000). Standardized burn model using a multiparametric histologic analysis of burn depth. *Academic Emergency Medicine*, vol. 7 (1), pp. 1–6.
27. Campelo A.P.B.S., Campelo M.W.S., Castro Britto G.A., Ayala A.P., Guimaraes S.B., de Vasconcelos P.R.L. (2011). A optimized animal model for partial and total skin thickness burns studies. *Acta Cirurgica Brasileira*, vol. 26 (1), pp. 38–42.
28. Chadaiev A.P., Klimiashvili A.D. (2003). Sovremennyye metodiki mestnoho medikamentoznoho lecheniia infitsirovannykh ran [Modern methods of local drug treatment of infected wounds]. *Khirurgiia – Surgery*, vol. 9, pp. 54–56 [in Russian].
29. Venter N.G., Monte-Alto-Costa A., Marques R.G. (2015). A new model for the standardization of experimental burn wounds. *Burns*, vol. 41 (3), pp. 542–547.

О.Я. Попадюк

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ В ЛЕЧЕНИИ ОЖОГОВЫХ РАН КОЖНЫХ ПОКРОВОВ III Б СТЕПЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В эксперименте на животных изучали ранозаживляющие свойства разработанных нами биodeградируемых полимерных материалов в виде плёнки «биodeп» и «биodeп-нано». Плёнки накладывали на раневую поверхность экспериментально вызванного ожога кожи III Б степени после хирургически удалённых некротических тканей и наблюдали за состоянием раны, окружающих

тканей, изучали планиметрические и патоморфологические показатели заживления ран. Результаты показали, что разработанные нами полимерные плёнки улучшают заживление ожоговой раны, уменьшают воспалительный процесс тканей раны, а плёнка, насыщенная наноксидами цинка, эффективно уничтожает микробную флору в ожоговых ранах и предупреждает развитие гнойного процесса. Установлено, что биоразлагаемая полимерная плёнка «биодеп-нано» является высокоэффективным средством заживления ожоговых ран, а наноксид цинка обладает отличными противомикробными свойствами, не вызывает негативного воздействия на рану и окружающие ткани.

Ключевые слова: полимерная плёнка, наноксид цинка, термический ожог, раны, эксперимент.

О. Я. Попадюк

RESULTS OF BIODEGRADABLE POLYMERIC MATERIALS APPLICATION IN THE TREATMENT OF SKIN IIIb DEGREE BURNS IN THE EXPERIMENT

The wound healing properties of biodegradable polymer materials developed by us in the form of the films «biodep» and «biodep nano» have been studied experimentally on the animals. The films were applied to the wound surface of the experimentally induced skin IIIb degree burn after surgical removing necrotic tissues; the wound condition and its surrounding tissues were observed, and wound healing planimetric and pathomorphological parameters were studied. The obtained results showed that the developed polymer films improve the burn wound healing, reduce the inflammation of the wound tissues, and the film saturated with zinc oxide effectively destroys the microbial flora in the burn wounds and prevents the development of purulent process. It is established that biodegradable polymeric film «biodep nano» is a highly effective means of healing burn wounds, and zinc nano-oxide as one of the film components has excellent antimicrobial properties, and does not cause negative influence on the wound and its surrounding tissues.

Keywords: polymer film, zinc nan-oxide, thermal burn, wounds, experiment.

Надійшла до редакції 20.08.18

Контактна інформація

Попадюк Олег Ярославович – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної хірургії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Адреса: Україна, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Вовчинецька 198/12.

Тел.: +380632410876.

E-mail: popadyukoleg@ukr.net.

<https://orcid.org/0000-0001-6287-1280>

УДК 616.155.1.12-008.315:577.121.7

*В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот, С.С. Ершов, Н.А. Ершова,
С.В. Руденко, В.В. Рязанцев, В.А. Бондаренко*

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

ДИСФУНКЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ НИТРОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА ПРИ РАЗВИТИИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

В настоящее время рассматривается перспективность разработки нескольких фармакологических стратегий, связанных с детоксикацией пероксинитрита и ингибированием нитрования белковых тирозинов данным нитрооксидантом. Повышение уровня нитротирозина является следствием патогенного механизма супероксид-индуцированной дисфункции эндотелия, наблюдаемой при различных заболеваниях. Значительная часть пероксинитрита нейтрализуется эритроцитами, вместе с тем при нитрооксидативном стрессе развивается их дисфункция, которая может вносить вклад в микро- и макрососудистые заболевания. В данном аспекте внутренняя дисфункция эритроцитов может стать объектом внимания для исследования возможности разработки фармакологической стратегии стимуляции антиоксидантного потенциала эритроцитов.

Ключевые слова: эритроциты, нитрооксидативный стресс, сосудистая патология.

При различных заболеваниях, включая метаболический синдром, сахарный диабет, а также сердечно-сосудистые и хронические воспалительные заболевания, отмечается развитие сосудистой патологии, которое в значительной степени определяется нарастанием окислительного стресса в сосудистой системе [1–9]. Развитие сосудистой дисфункции определяется совместным эффектом окислительного стресса и воспаления, поэтому повышение оксидативного фона с возрастом всегда будет способствовать патологии сосудов и может быть как причиной, так и следствием повреждения тканей [5, 7, 9]. При указанных заболеваниях в сосудах возрастает продукция активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), что является основной причиной превращения нормальных физиологических сигналов в повреждающие. Положительные эффекты АФК и АФА проявляются при их умеренных концентрациях, это поддерживает функцию клеток и инициирует физиологические клеточные ответы, включая защиту против инфекционных агентов и индукцию митогенеза, а также инициацию клеточного старения и апоптоза. Различные опосредованные действия АФК и АФА, наряду с антиоксидантами (глутатион, каталаза и др.), защищают клетки и поддерживают окислительно-

восстановительный баланс. Сверхпродукция АФК в митохондриальной цепи транспорта электронов или чрезмерная стимуляция NADPH-оксидазы приводит к окислительному стрессу, который может быть решающим фактором повреждения мембран, белков и ДНК [1, 5, 9].

В сосудистой системе АФК продуцируются эндотелиальными и гладкомышечными клетками, а также воспалительными клетками, проникающими в периваскулярную ткань. Супероксид (O_2^{*-}) продуцируется различными источниками, включая NADPH-оксидазу и ксантиноксидазу, кроме того, эндотелиальная синтаза оксида азота (eNOS), которая обычно синтезирует NO, при окислительном стрессе «разобщается» и продуцирует супероксид. При стимуляции NADPH-оксидазы и «разобщении» eNOS сверхпродукция супероксида в сосудах приводит к ограничению биодоступности оксида азота вследствие взаимодействия данных радикалов во внутрисосудистой области с образованием аниона пероксинитрита ($ONOO^-$), тем самым способствуя нитрооксидативному стрессу, вазоконстрикции и системному сосудистому сопротивлению, что приводит к нарушению гемодинамики. Чрезмерное образование пероксинитрита представляет собой патогенный

© В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот и др., 2018

механизм, способствующий дисфункции сосудов при различных патологиях, включая инсульт, инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, атеросклероз, диабет, хронические воспалительные заболевания и нейродегенеративные расстройства [5]. Пероксинитрит является сильным окислителем, который может непосредственно реагировать с несколькими мишенями, такими как металлопротеины, тиолы и диоксид углерода, или трансформироваться в радикалы (OH^* , $^*\text{NO}_2$), которые также участвуют в окислении и нитровании [10]. В частности, нитрование тирозиновых остатков белков вызывает усиление или потерю их функции. Повышенный уровень нитротирозина у пациентов (нитротироз) является показателем сверхпродукции пероксинитрита, а также новым независимым маркером и фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [6]. Значительная часть пероксинитрита реагирует с CO_2 с образованием одноэлектронных окислителей (CO_3^* и $^*\text{NO}_2$). В то же время пероксинитрит восстанавливается пероксиредоксинами, тиоловыми ферментами детоксикации. При этом реакции вторичных радикалов, образованных после трансформации пероксинитрита, ингибируются глутатионом [10, 11].

Накопление нитротирозина в организме отражает потерю баланса между образованием оксидантов и антиоксидантными защитными механизмами, что определяется как оксидативный стресс. К тому же нитрование белков и липидов в значительной степени зависит от оксидантов, полученных вследствие реакций оксида азота. Авторы работы [6] использовали термин «нитрооксидативный стресс», чтобы укрепить систему взглядов на нитрование как на окислительную модификацию.

Метаболизм эритроцитов является субъектом гомеостатической регуляции и во многом отражает изменения, которые происходят в органах и тканях при различных заболеваниях [12]. АФК, продуцируемые при аутоокислении гемоглобина, нейтрализуются антиоксидантными ферментами (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза), которые обладают значительным потенциалом при внутренней продукции оксидантов или поступлении их из плазмы. Антиоксидантная система эритроцитов и её способность восстанавливать внеклеточные антиоксиданты посредством трансмембранной сис-

темы переноса электронов представляют эритроциты как идеальную буферную составляющую для АФК и АФА в системном редоксгомеостазе [3]. Обладая реологическими свойствами, эритроциты вносят непосредственный вклад в регуляцию гемореологии, гемодинамики и тканевой перфузии. Данным функциям способствуют механизмы, регулирующие сосудистый тонус за счёт продукции и высвобождения оксида азота, а также АТФ – стимулятора синтеза NO в эндотелии [13–15]. При прогрессировании болезней и развитии сосудистой патологии сверхпродукция АФК и АФА и поступление её в эритроциты может вызвать клеточную дисфункцию, связанную с изменением метаболизма NO и реологических свойств, что приводит к нарушению гемодинамики и ускорению развития вазопатологии [3, 16]. При нарушении метаболизма NO и нитрооксидативном стрессе в сосудах эритроциты могут осуществлять вазопротекторную роль посредством антиоксидантной системы. Значительная часть интраваскулярно продуцированного пероксинитрита (~40%) диффундирует в эритроциты, изомеризуется в нитрат оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и супероксида, которые нейтрализуются антиоксидантными ферментами [3, 10].

Физиологические уровни свободных радикалов супероксида и оксида азота вместе с их производными (пероксид водорода, пероксинитрит) играют важную роль в регуляции клеточной сигнализации при сердечно-сосудистых заболеваниях. Выявлены благоприятные эффекты низкого и умеренного окислительного стресса при ишемии/реперфузии на моделях животных [1]. При исследовании влияния обработки пероксинитритом эритроцитов человека получено два разных ответа. При низких концентрациях реагента (10–100 мкмоль) отмечают: 1) стимуляция метаболического ответа посредством обратимого ингибирования фосфотирозинфосфатазы (тиолсодержащий фермент), повышения фосфорилирования тирозина в цитоплазматическом домене белка полосы 3 (БП-3), активации глицеральдегидфосфат-дегидрогеназы (ГАФ-ДГ) и гликолиза; 2) стимуляция формирования нитрозоглутатиона и других нитрозотиолов, что улучшает клеточную деформируемость; 3) стимуляция транснаитрозилирования БП-3 и ГАФ-ДГ посредством нитрозоглутатиона, что также стимулирует гликолитический поток [17–19]. При высоких кон-

центрациях (200–1000 мкмоль) пероксинитрит индуцирует:

- сшивание мембранных белков;
- ингибирование фосфорилирования тирозина в цитоплазматическом домене БП-3;
- связывание гемоглобина с мембраной;
- необратимое ингибирование активности фосфотирозинкиназы;
- массивную продукцию метгемоглобина;
- необратимое торможение гликолиза [18].

Подобные негативные эффекты были выявлены при обработке эритроцитов пероксидом водорода, что вызывало эхиноцитоз и ухудшение деформируемости мембран [20]. Кроме того, при инкубации эритроцитов с пероксинитритом (100–300 мкмоль/л) наблюдалось ингибирование транспорта анионов, что связано с обратимым окислением остатков цистеина БП-3 [21]. Сверхпродукция сосудистых оксидантов и пероксинитрита может приводить к ускоренному старению эритроцитов и эритроптозу у пациентов с заболеваниями, связанными с окислительным стрессом, включая серповидно-клеточную анемию, недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и гипергликемию, что подчёркивает важность взаимодействия пероксинитрита с эритроцитами [10, 22].

Поскольку возрастание уровня пероксинитрита представляет собой важнейший патогенный механизм при различных заболеваниях, фармакологические стратегии, направленные на нейтрализацию данного нитроксида и последствий его воздействия, могут использоваться как способ решения терапевтических задач [5, 23]. Вместе с тем, не исключаются возможности разработки эффективной стратегии применения антиоксидантов и ингибиторов ферментов для нормализации клеточной сигнализации АФК при сердечно-сосудистых расстройствах [1]. При патологиях сердечно-сосудистой системы и нитрооксидативном стрессе нитрированные белки были обнаружены в плазме (фибриноген, плазмин), стенках сосудов (аполипопротеин-В, циклооксигеназа, простагландинсинтаза, супероксиддисмутаза) и миокарде (креатинкиназа, α -актинин, Са(2+)-АТФаза). Хотя некоторые белки ингибируются нитрованием (например, супероксиддисмутаза), другие активируются (например, фибриноген), что может осложнять патофизиологию сердечно-сосудистой системы [6]. Было установлено, что простагландинсинтаза избирательно ингибировалась пероксинитритом вследствие взаимодействия с железотиолат-

ным центром простагландинсинтазы. Напротив, пероксинитрит активировал тромбоксан-А₂-синтазу и циклооксигеназу. Кроме того, субмикромольные концентрации пероксинитрита ингибировали простагландинзависимую вазорелаксацию и вызывали простогландин-Н₂-зависимый вазоспазм, что указывает на увеличение образования простагландин-Н₂ вследствие нитрования простагландинсинтазы. Более того, показано, что эндогенный пероксинитрит вызывал нитрование простагландинсинтазы и активацию тромбоксана-А₂ при некоторых заболеваниях, таких как атеросклероз, диабет и гипертензия. Очевидно, чрезмерное образование супероксида не только устраняет сосудорасширяющее, антиагрегационное и антиадгезионное действие NO и простагландина, но также способствует действию простагландин-Н₂ на стимуляцию вазоконстрикции, тромбоза и адгезии лейкоцитов. Авторы [24] сделали заключение, что нитрование простагландинсинтазы может являться новым патогенным механизмом для супероксид-индуцированной дисфункции эндотелия, часто наблюдаемой при сосудистых заболеваниях, таких как атеросклероз, гипертензия, ишемия, эндотоксический шок и диабет. Фармакологические стратегии, направленные на ингибирование нитрования белка, помогут выявить актуальность этой посттрансляционной модификации для сердечно-сосудистой патологии [6]. Терапевтическая стратегия может быть основана на восстановлении пероксинитрита в нитрит и нитрат металлопорфиринами [25].

Кроме того, разработка новых фармакологических стратегий может быть связана со стимуляцией нейтрализации АФК и АФА эритроцитами при активации их функций в условиях развития сосудистой патологии. Окислительный стресс эритроцитов является одним из основных детерминант в патогенезе самых различных заболеваний, а потому стратегии, направленные на уравнивание окислительных процессов, могут сыграть значительную роль в клинической медицине [26]. Внутрисосудистое образование и детоксикация пероксинитрита эритроцитами являются важными факторами, контролирующими сосудистую функцию в различных патофизиологических условиях [10, 22]. Пероксинитрит в эритроцитах увеличивал уровень нитротирозина и уменьшал активность глутатионредуктазы и Na⁺/K⁺-АТФазы. В присутствии дефероксамина активность глутатионперок-

сидазы повышалась с уменьшением уровня нитротирозина. Дефероксамин обладает важной антиоксидантной активностью, уменьшая нитрование белка, восстанавливая активность ферментов и поддерживая целостность мембран эритроцитов [27]. Показано, что флавоноид нарингин обладает антиоксидантной активностью и восстанавливает активность NOS и биодоступность NO в ситуации повреждения эритроцитов, вызванного ацетатом свинца [28]. Дипептид карнозин способствует восстановлению микроциркуляции вследствие улучшения деформируемости эритроцитов, защищая клетки и ткани от перекисного окисления липидов, и может использоваться в качестве многофункционального антиоксиданта при лечении сахарного диабета [29]. Молсидомин, являясь донором оксида азота и препаратом для лечения ишемической болезни сердца, обладает свойством повышать уровни витаминов E и C в эритроцитах [30]. Тролокс – водорастворимый аналог витамина E, при моделировании окислительного стресса галактозой в эритроцитах предотвращает нарастание окислительного стресса, что указывает на потенциальную терапевтическую стратегию использования антиоксидантов при галактоземии [31]. Ресвератрол – представитель полифенольных соединений, обладает противовоспалительным, гипогликемическим и кардиопротекторным эффектами. Выявлен стимулирующий эффект ресвератрола на эритроциты в сочетании с ингибированием окислительного стресса в циркулирующих эритроцитах при β -талассемии, что рассматривается как потенциальная терапевтическая стратегия при данном заболевании [32]. Обработка эритроцитов каротиноидами ингибирует их окислительное повреждение, вызванное при контакте клеток с β -амилоидным пептидом, который играет важную роль в запуске необратимых изменений мозга при болезни Альцгеймера [33]. После 3-месячного курса фармакотерапии ингибитором альдозоредуктазы эпалрестатом (препарат разрешён только в Японии) у пациентов с диабетом 2-го типа отмечалось значительное снижение уровня гидроперекисей липидов в эритроцитах [34]. Представленные данные литературы указывают на то, что эритроциты являются клетками-мишенями при терапии фармакологическими средствами, которые являются представителями самых разных групп соединений. Данные средства обладают антиоксидантным эффектом и могут быть использованы для разработ-

ки стратегии стимуляции антиоксидантного потенциала эритроцитов.

Следовательно, данные литературы указывают на то, что развитие сосудистой патологии в значительной степени определяется окислительно-нитрооксидативным стрессом, хотя вопрос о том, является ли чрезмерное образование радикалов кислорода и азота причиной или следствием повреждения органов и тканей, остаётся открытым. При развитии дисфункции сосудов сверхпродукция супероксида ограничивает биодоступность оксида азота за счёт их взаимодействия и образования пероксинитрита, который является сильным окислителем и может непосредственно реагировать с несколькими мишенями, а также нитровать тирозиновые остатки белков, вызывая усиление или потерю их функции. Пероксинитрит нейтрализуется перокси-редоксинами клеток крови и сосудов, однако данный нитрооксидант может стимулировать клеточные функции. Значительная часть интраваскулярно произведённого пероксинитрита (~40%) диффундирует в эритроциты, где он изомеризуется в нитрат оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и супероксида, которые нейтрализуются антиоксидантными ферментами. Вместе с тем, пероксинитрит индуцирует фосфорилирование тирозина белка полосы 3, что может приводить к активации гликолиза. Стимуляция клеточного метаболизма обеспечивает нормализацию уровня главных соединений (2,3-ДФГ, АТФ, глутатион), которые необходимы для поддержания нормальных реологических характеристик эритроцитов, а также уровня S-нитрозосоединений, что в сумме обеспечивает осуществление эритроцитами функций регуляции сосудистого тонуса и поставки кислорода тканям. Ускоренное старение эритроцитов и эритроцитоз у пациентов с заболеваниями, связанными с окислительным стрессом при сверхпродукции сосудистых нитрооксидантов, подчёркивает важность взаимодействия пероксинитрита с эритроцитами. Данное обстоятельство указывает на то, что эритроциты вносят значительный вклад в регуляцию и поддержание системного окислительно-восстановительного гомеостаза за счёт функционирования внутренней редокс-системы. При развитии сосудистой патологии восстановительного потенциала редокс-системы эритроцитов недостаточно для противодействия повышенному окислительно-нитрооксидативному фону. Данные условия вызывают системную дисфункцию эри-

троцитов, связанную с нарушением метаболизма и клеточной деформируемости, что приводит к изменению гемореологии и системной гемодинамики, которое ускоряет развитие дисфункции сосудов. В связи со сказанным эритроциты могут быть клетками-мишенями фармакологической коррекции метаболизма и реологических свойств. Разработка

фармакологической стратегии, направленной на блокирование развития окислительных и гемореологических нарушений в организме посредством коррекции внутренней дисфункции эритроцитов при различных заболеваниях, может оказаться перспективным направлением для предупреждения формирования сосудистой патологии.

References

1. Afanasiev I. (2011). ROS and RNS signaling in heart disorders: could antioxidant treatment be successful? *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 293769. Published online. DOI: 10.1155/2011/293769.
2. Farias J.G., Molina V.M., Carrasco R.A., Zepeda AB, Figueroa E., Letelier P., Castillo R.L. (2017). Antioxidant therapeutic strategies for cardiovascular conditions associated with oxidative stress. *Nutrients*, vol. 9, № 9. pii: E966. DOI: 10.3390/nu9090966.
3. Kuhn V., Diederich L., Keller T.C.S., Kramer C.M., Luckstude W., Panknin C. et al. (2017). Red blood cell function and dysfunction: redox regulation, nitric oxide metabolism, Anemia. *Antioxid Redox Signal*, vol. 26, № 13. pp. 718–742. DOI: 10.1089/ars.2016.6954.
4. Marchesi C., Ebrahimian T., Angulo O., Paradis P., Schiffrin E.L. (2009). Endothelial nitric oxide synthase uncoupling and perivascular adipose oxidative stress and inflammation contribute to vascular dysfunction in a rodent model of metabolic syndrome. *Hypertension*, vol. 54, № 6. pp. 1384–1392. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.138305.
5. Pacher P., Beckman J.S., Liaudet L. (2007). Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. *Physiol. Rev.*, vol. 87, № 1, pp. 315–424.
6. Peluffo G., Radi R. (2007). Biochemistry of protein tyrosine nitration in cardiovascular pathology. *Cardiovasc. Res.*, vol. 75, № 2, pp. 291–302.
7. Rodriguez-Manas L., El-Assar M., Vallejo S., Lopez-Doriga P., Solis J., Petidier R. et al. (2009). Endothelial dysfunction in aged humans is related with oxidative stress and vascular inflammation. *Aging Cell*, vol. 8, № 3, pp. 226–238. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2009.00466.x.
8. Stadler K. (2011). Peroxynitrite-driven mechanisms in diabetes and insulin resistance the latest advances. *Curr. Med. Chem.*, vol. 18, № 2. pp. 280–290.
9. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.*, vol. 39, № 1, p. 44–84.
10. Romero N., Denicola A., Radi R. (2006). Red blood cells in the metabolism of nitric oxide-derived peroxynitrite. *IUBMB Life*, vol. 58, № 10, pp. 572–580. DOI: 10.1080/15216540600936549.
11. Carballal S., Bartsaghi S., Radi R. (2014). Kinetic and mechanistic considerations to assess the biological fate of peroxynitrite. *Biochim. Biophys. Acta*, vol. 1840, № 2, pp. 768–780. DOI: 10.1016/j.bbagen.2013.07.005.
12. Bosman G.J. (2016). The involvement of erythrocyte metabolism in organismal homeostasis in health and disease. *Proteomics Clin. Appl.* vol. 10, № 8, pp. 774–777. DOI: 10.1002/prca.201500129.
13. Ellsworth M.L., Ellis C.G., Sprague R.S. (2016). Role of erythrocyte-released ATP in the regulation of microvascular oxygen supply in skeletal muscle. *Acta Physiol (Oxf)*, vol. 216, № 3, pp. 265–276. DOI: 10.1111/apha.12596.
14. Grau M., Pauly S., Ali J., Walpurgis K., Thevis M., Bloch W., Suhr F. (2013). RBC-NOS-dependent S-nitrosylation of cytoskeletal proteins improves RBC deformability. *PLoS One*, vol. 8, № 2. e56759. DOI: 10.1371/journal.pone.0056759.
15. Helms C.C., Gladwin M.T., Kim-Shapiro D.B. (2018). Erythrocytes and vascular function: oxygen and nitric oxide. *Front Physiol.*, vol. 9, № 125. DOI: 10.3389/fphys.2018.00125. eCollection 2018.
16. Rifkind J.M., Nagababu E. (2013). Hemoglobin redox reactions and red blood cell aging. *Antioxid. Redox. Signal*, vol. 18, № 17, pp. 2274–2283. DOI: 10.1089/ars.2012.4867.
17. Galli F., Rossi R., Di Simplicio P., Floridi A., Canestrari A. (2002). Protein thiols and glutathione influence the nitric oxide-dependent regulation of the red blood cell metabolism. *Nitric Oxide*, vol. 6, № 2, pp. 186–199.

18. Mallozzi C., Di Stasi A.M., Minetti M. (1997). Peroxynitrite modulates tyrosine-dependent signal transduction pathway of human erythrocyte band 3. *FASEB J.*, vol. 11, № 14, pp. 1281–1290.
19. Metere A., Iorio E., Pietraforte D., Podo F., Minetti M. (2009). Peroxynitrite signaling in human erythrocytes: synergistic role of hemoglobin oxidation and band 3 tyrosine phosphorylation. *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 484, № 2, pp. 173–182. DOI: 10.1016/j.abb.2008.10.025.
20. Snyder L.M., Fortier N.L., Trainor J., Jacobs J., Leb L., Lubin B. (1985). Effect of hydrogen peroxide exposure on normal human erythrocyte deformability, morphology, surface characteristics, and spectrin-hemoglobin cross-linking. *J. Clin. Invest.*, vol. 76, pp. 1971–1977.
21. Celedon G., Gonzalez G., Pino J., Lissi E.A. (2007). Peroxynitrite oxidizes erythrocyte membrane band 3 protein and diminishes its anion transport capacity. *Free Radic. Res.*, vol. 41, № 3, pp. 316–323.
22. Mohanty J.G., Nagababu E., Rifkind J.M. (2014). Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Front Physiol.*, vol. 5, p. 84. DOI: 10.3389/fphys.2014.00084. eCollection 2014.
23. Liaudet L., Vassalli G., Pacher P. (2009). Role of peroxynitrite in the redox regulation of cell signal transduction pathways. *Front Biosci (Landmark ed)*, vol. 14, pp. 4809–4814.
24. Zou M.H. (2007). Peroxynitrite and protein tyrosine nitration of prostacyclin synthase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.*, vol. 82, № 1–4, pp. 119–127. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2006.05.005
25. Szabj C., Ischiropoulos H., Radi R. (2007). Peroxynitrite: biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, vol. 6, № 8, pp. 662–680.
26. Lang F., Abed M., Lang E., Foller M. (2014). Oxidative stress and suicidal erythrocyte Death. *Antioxid. Redox. Signal.*, vol. 21, № 1, pp. 138–153. DOI: 10.1089/ars.2013.5747.
27. Ertabak A., Kutluay T., Unlu A., Turkozkan N., Cimen B., Yaman H. (2004). The effect of desferrioxamine on peroxynitrite-induced oxidative damage in erythrocytes. *Cell. Biochem. Funct.*, vol. 22, № 3, pp. 149–152.
28. Harisa G.I. (2014). Mitigation of lead-induced neurotoxicity by the naringin: erythrocytes as neurons substitute markers. *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 159, № 1–3, pp. 99–106. DOI: 10.1007/s12011-014-9996-5.
29. Yapislar H., Aydogan S. (2012). Effect of carnosine on erythrocyte deformability in diabetic rats. *Arch. Physiol. Biochem.*, vol. 118, № 5, pp. 265–272. DOI: 10.3109/13813455.2012.714790.
30. Maletic S.D., Ognjanovic B.I., Stajn A.S. et al. (2003). Effects of molsidomine on changes in oxidant/antioxidant status of rat erythrocytes. *Med. Pregl.*, vol. 56, № 1, pp. 73–77.
31. Delwing-de Lima D., Hennrich S.B., Delwing-Dal Magro D., Aurelio J.G., Serpa A.P., Augusto T.W., Pereira N.R. (2017). The effect of d-galactose induced oxidative stress on in vitro redox homeostasis in rat plasma and erythrocytes. *Biomed Pharmacother.*, vol. 86, pp. 686–693. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.12.011.
32. Franco S.S., De Falco L., Ghaffari S., Brugnara C., Sinclair D.A., Matte' A. et al. (2014). Resveratrol accelerates erythroid maturation by activation of FoxO3 and ameliorates anemia in beta-thalassemic mice. *Haematologica*, vol. 99, № 2, pp. 267–275. DOI: 10.3324/haematol.2013.090076.
33. Nakagawa K., Kiko T., Miyazawa T., Sookwong P., Tsuduki T., Satoh A., Miyazawa T. (2011). Amyloid β -induced erythrocytic damage and its attenuation by carotenoids. *FEBS Lett.*, vol. 585, № 8, pp. 1249–1254. DOI: 10.1016/j.febslet.2011.03.060.
34. Ohmura C., Watada H., Azuma K., Shimizu T., Kanazawa A., Ikeda F. et al. (2009). Aldose reductase inhibitor, epalrestat, reduces lipid hydroperoxides in type 2 diabetes. *Endocr. J.*, vol. 56, № 1, pp. 149–156.

В.В. Рамазанов, Є.Л. Воловельська, О.Є. Ніпот, С.С. Єршов, Н.А. Єршова, С.В. Руденко, В.В. Рязанцев, В.А. Бондаренко

ДИСФУНКЦІЯ ЕРИТРОЦИТІВ В УМОВАХ НІТРОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ РОЗВИТКУ СУДИННОЇ ПАТОЛОГІЇ

У даній час розглядається перспективність розробки декількох фармакологічних стратегій, пов'язаних з детоксикацією пероксинітриду і пригніченням нітрування білкових тирозинів даним нітросидантом. Підвищення рівня нітротирозину є наслідком патогенного механізму супероксид-індукованої дисфункції ендотелію, що спостерігається при різних захворюваннях. Значна частина

пероксинітриту нейтралізується еритроцитами, разом з тим, при нітрооксидативному стресі розвивається їхня дисфункція, що може впливати на мікро- і макросудинні захворювання. В даному аспекті внутрішня дисфункція еритроцитів може стати об'єктом уваги для дослідження можливості розробки фармакологічної стратегії стимуляції антиоксидантного потенціалу еритроцитів.

Ключові слова: еритроцити, нітрооксидативний стрес, судинна патологія.

V.V. Ramazanov, Ye.L. Volovelskaya, Ye.Ye. Nipot, S.S. Yershov, N.A. Yershova, S.V. Rudenko, V.V. Ryazantsev, V.A. Bondarenko

DYSFUNCTION OF ERYTHROCYTES IN THE CONDITIONS OF NITROXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF VASCULAR PATHOLOGY

The prospects of developing several pharmacological strategies related to detoxification of peroxynitrite and inhibition of the nitration of protein tyrosines by this nitroxidant are being considered. An increase in the level of nitrotyrosine is a consequence of the pathogenic mechanism of superoxide-induced endothelial dysfunction observed in various diseases. A significant part of peroxynitrite is neutralized by erythrocytes; however, with nitroxidative stress, their dysfunction develops, which can contribute to micro- and macrovascular diseases. In this aspect internal erythrocyte dysfunction can be the object of attention for investigating the possibility of developing a pharmacological strategy for stimulating the antioxidant potential of red blood cells.

Keywords: erythrocytes, nitroxidative stress, vascular pathology.

Надійшла до редакції 25.07.18

Контактна інформація

Рамазанов Віктор Володимирович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.
Адреса: Україна, 61015, м. Харків, вул. Переяславська, 23.
Тел.: +380663668797.
E-mail: ramazanovviktor9891@gmail.com.

Воловельська Єлизавета Леонідівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Ніпот Олена Євгенівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Єршов Сергій Сергійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Єршова Наталія Анатоліївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Руденко Сергій Віталійович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Рязанцев Володимир Васильович – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу кріоцитології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

Бондаренко Валерій Антонович – доктор біологічних наук, професор відділу кріофізіології Інституту проблем кріобіології і кріомедицини НАН України.

УДК 616.98:578.825.13]-036.12-078-092.19

О.Г. Сорокіна

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАН України», м. Харків

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ГУМОРАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ВЕБ-ІНФЕКЦІЮ

За результатами проведених досліджень встановлено кореляційний зв'язок між підвищенням продукції IgA і IgM та збільшенням ступеня вірусної реплікації ВЕБ. Активация цієї ланки імунітету при збільшенні вірусного навантаження є важливим механізмом противірусного захисту для хворих на ВЕБ. Зміни рівня IgG серед пацієнтів досліджуваних груп, на відміну від рівня IgA та IgM, мали різноспрямований характер. Так, при порівнянні рівня цього показника у пацієнтів різних груп відзначалося збільшення IgG при зростанні вірусного навантаження, але у разі подальшого зростання вірусного навантаження рівень IgG знижувався. Це може бути пов'язано із імуносупресивною дією «надмірної» кількості ВЕБ на продукцію В-лімфоцитами IgG.

Ключові слова: імуноглобулін, противірусний захист, імунна відповідь, гуморальний імунітет, хронічна ВЕБ-інфекція, рівень вірусної реплікації.

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є висока захворюваність герпесвірусними інфекціями. Різноманіття клінічних проявів, особливості збудників, можливість їх поширення усіма відомими шляхами дозволили ВООЗ віднести герпетичні інфекції до групи хвороб, які визначають майбутнє інфекційної патології [1]. Герпесвіруси досить широко поширені в людській популяції, вони здатні вражати практично всі органи і системи організму, викликаючи латентну, гостру, хронічну і повільну форми інфекції. Особливе місце серед герпесвірусів займає інфекція, викликана вірусом Епштейна–Барр (ВЕБ), яка відноситься до найбільш актуальних і поширених захворювань у сучасному світі [2]. За даними ВООЗ, 90–95% населення світу є довічними носіями вірусів герпесу, причому у 50% з них спостерігаються рецидиви захворювання. ВЕБ володіє множинними механізмами імуносупресії та захисту від імунної відповіді хазяїна, що може призводити до формування хронічної вірусної інфекції, в ході якої імунологічні порушення поглиблюються [3, 4]. Також встановлено, що ВЕБ порушує механізми імунної відповіді, пригнічує продукцію інтерферонів, блокує механізми апоптозу [5]. На основі цих порушень формується вторинний імунодефіцит, що сприяє розвитку ауто-

імунних і пухлинних процесів у генетично схильних осіб [6, 7].

Мета дослідження – вивчення особливостей гуморального імунітету у хворих на хронічну ВЕБ-інфекцію в залежності від рівня вірусної реплікації.

Матеріал і методи

Було обстежено 128 пацієнтів з хронічною ВЕБ-інфекцією, основними клінічними проявами в яких були різні імунопатологічні та імунодефіцитні стани. Усі хворі основної групи за результатами обстеження були розподілені на 3 групи за рівнем вірусної реплікації: 1-ша група – з низьким ступенем реплікації, яку склали 36 осіб (13 чоловіків і 23 жінки); 2-га група – із середнім ступенем реплікації, до якої увійшло 52 хворих, 28 чоловіків і 24 жінки; 3-тя група – з високим ступенем реплікації, яку склали 40 хворих, 19 чоловіків і 21 жінка. Вік пацієнтів був від 19 до 57 років, середній – (33±11,7) року. Групу контролю склали 25 практично здорових людей віком від 20 до 35 років.

Робота була виконана на кафедрі загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна та клінічних баз кафебри: обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова і КЗОЗ «Міська поліклі-

© О.Г. Сорокіна, 2018

ніка № 6», а також на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАН України» в період 2014–2018 рр. Аналізи виконували в клініко-діагностичній лабораторії Харківської обласної клінічної інфекційної лікарні і в лабораторіях «Вірола» й «Аналітика». Для виявлення ДНК ВЕБ методом ПЛР із зворотною транскрипцією з гібридизаційно-флуоресцентною детекцією продуктів ампліфікації використовували набори реагентів «Амплісенс». У всіх пацієнтів визначали рівень імуноглобулінів А, М та G. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за використанням програми STATISTICA 10.0.

Результати та їх обговорення

У пацієнтів 1-ї групи середній рівень IgA становив $(192,5 \pm 6,7)$ мг%, у групі з середнім ступенем вірусної реплікації – $(222,1 \pm 5,2)$ мг%, а в групі з високим ступенем вірусної реплікації – $(228,2 \pm 7,1)$ мг% (табл. 1). При цьому показник у пацієнтів контрольної групи склав $(153,3 \pm 5,4)$ мг%. У порівнянні з контрольною групою рівень IgA був достовірно вище як в групі з низьким ступенем вірусної реплікації, так і в групах із середнім і високим ступенем вірусної реплікації.

Середній рівень IgA, IgM та IgG у досліджуваних групах, ($M \pm m$) мг%

Група	IgA	IgM	IgG
1-ша	$192,5 \pm 6,7^*$	$169,2 \pm 4,8^{**}$	$1258,3 \pm 22,4^{**}$
2-га	$222,1 \pm 5,2^{***}$	$188,7 \pm 6,2^{**}$	$1514,3 \pm 26,3^{***}$
3-тя	$228,2 \pm 7,1^{***}$	$203,3 \pm 4,8^{***}$	$1369,4 \pm 23,6^{***}$
Контрольна група	$153,4 \pm 5,3$	$112,5 \pm 4,4$	$1443,2 \pm 28,1$

Примітка. * $p < 0,05$ та ** $p < 0,01$ у порівнянні із групою контролю; *** $p < 0,05$ у порівнянні з 1-ю групою.

Таким чином, у пацієнтів усіх трьох груп вміст IgA у середньому перевищував значення цього показника в контрольній групі. При вивченні частоти підвищення рівня IgA вище 200 мг%, що спостерігається при активації гуморальної ланки у відповідь на антигенне навантаження, в межах обстежуваних груп було виявлено, що у хворих 1-ї групи рівень IgA зустрічався в 44,2% випадків, а в 2-й та 3-й групах – більш ніж в 50% випадків: $(56,9 \pm 7,1)$ та $(53,2 \pm 6,8)$ мг% відповідно. Отже, середній вміст IgA в усіх групах достовірно перевищував такий в контрольній групі. Спостерігався кореляційний зв'язок між підвищенням продукції IgA та збільшенням ступеня вірусної реплікації. Так, у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп середній вміст IgA був вірогідно вищим у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи. Крім того, практично у половини хворих з усіх трьох груп середній вміст IgA перевищував 200 мг%. Виявлена стимуляція синтезу сироваткового

IgA у відповідь на вірусне навантаження вірогідно відображає імуномодулюючу дію вірусного ІЛ-10, рівень вироблення якого збільшується при підвищенні ступеня вірусної реплікації ВЕБ.

Рівень IgM у хворих з ВЕБ-інфекцією вірогідно перевищував рівень IgM пацієнтів контрольної групи. Так, в 1-й групі в середньому він склав $(169,2 \pm 4,8)$ мг%, у 2-й – $(188,7 \pm 6,2)$ мг%, у 3-й – $(203,3 \pm 4,8)$ мг%. В контрольній групі він склав $(112,5 \pm 4,4)$ мг%. При порівнянні вмісту IgM серед обстежуваних груп було виявлено, що у 2-й групі відзначається підвищення цього показника у порівнянні з 1-ю групою. У 3-й групі вміст IgM був достовірно більшим, ніж у 1-й групі. Це може свідчити, з одного боку, про активацію даного противірусного ланцюга імунітету при збільшенні вірусного навантаження в обстежуваних пацієнтів, а з іншого боку – бути віддзеркаленням стимулюючої дії вірусного ІЛ-10 на проліферацію В-клітин і синтез IgM. Аналіз структури вмісту IgM по групах показав, що серед пацієнтів 1-ї групи тільки у 25% цей показник (рівень, що відображає вірусну стимуляцію) був підвищений у середньому до

$(265,6 \pm 8,2)$ мг%, а в 2-й та 3-й групах – більше ніж у 40%: у середньому до $(276,5 \pm 8,4)$ та $(287,1 \pm 8,5)$ мг% відповідно. Отже, спостерігалося підвищення синтезу IgM у всіх обстежуваних групах хворих на ВЕБ-інфекцію, та цей показник достовірно відрізнявся від показника контрольної групи. Збільшення вірусного навантаження корелює зі зростанням рівня IgM і підтверджується достовірним підвищенням цього показника у пацієнтів 2-ї та 3-ї груп у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи. Активація цієї ланки імунітету при збільшенні вірусного навантаження є важливим механізмом противірусного захисту для хворих ВЕБ, хоча це може відображати стимулюючу дію вірусного ІЛ-10 на синтез IgM.

При дослідженні IgG, найважливішого імуноглобуліну, що визначає завершеність і ефективність імунної відповіді, було отримано наступні результати. Так, у пацієнтів 1-ї групи рівень IgG склав у середньому $(1258,3 \pm$

22,4) мг% та достовірно відрізнявся від показників контрольної групи, де середній рівень складав у середньому (1443,2±28,1) мг%. У пацієнтів 2-ї та 3-ї груп вміст загального IgG складав (1514,3±26,3) та (1369,4±23,6) мг% відповідно. Звертає на себе увагу той факт, що у пацієнтів 2-ї групи вміст IgG був вищим у порівнянні з пацієнтами 1-ї групи. Однак у пацієнтів 3-ї групи вміст IgG був нижчим у порівнянні з пацієнтами 2-ї групи. Проте у кожній з трьох досліджуваних груп були виявлені пацієнти, у яких рівень IgG був неадекватним наявній активності вірусної інфекції, тобто спостерігалось порушення процесу антигілотворення. Зниження рівня IgG спостерігалось у 20,0% пацієнтів 1-ї групи – у середньому до (982,4±52,4) мг%, та у 15,1% пацієнтів 2-ї групи – у середньому до (1005,0±38,4) мг%. Однак в групі з високим ступенем вірусної реплікації зниження вмісту IgG спостерігалось у 36,1% хворих і становило у середньому (992,2±16,7) мг%. Таким чином, зміни рівня IgG серед пацієнтів досліджуваних груп, на відміну від IgA та IgM, мали різноспрямований характер. Так, у пацієнтів 2-ї та 1-ї груп відзначалось збільшення IgG при зростанні вірусного навантаження, а у разі подальшого зростання вірусного навантаження у пацієнтів 3-ї групи рівень IgG знижувався. При цьому важливим було не тільки зменшення середнього вмісту

IgG при значному збільшенні ступеня вірусної реплікації, а й достовірно збільшення частки пацієнтів, у яких синтез загального IgG був значно знижений. Це може бути пов'язано із імуносупресивною дією «надмірної» кількості ВЕБ на продукцію В-лімфоцитами IgG антитіл у хворих 3-ї групи та відобразити формування неадекватного шляху захисту від вірусної інфекції.

Висновки

Отримані результати дозволили встановити кореляційний зв'язок між підвищенням продукції IgA і IgM та збільшенням ступеня вірусної реплікації. Активація цієї ланки імунітету при збільшенні вірусного навантаження є важливим механізмом противірусного захисту для хворих ВЕБ. Зміни рівня IgG серед пацієнтів досліджуваних груп, на відміну від IgA та IgM, мали різноспрямований характер. Так, при порівнянні рівня цього показника у пацієнтів 2-ї та 1-ї груп відзначалось збільшення IgG при зростанні вірусного навантаження, у разі подальшого зростання вірусного навантаження у пацієнтів 3-ї групи рівень IgG знижувався. Це може бути пов'язано із імуносупресивною дією «надмірної» кількості ВЕБ на продукцію В-лімфоцитами IgG антитіл у хворих 3-ї групи та відобразити формування неадекватного шляху захисту від вірусної інфекції.

Література

1. *Возіанова Ж.І.* Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2004. – № 2. – С. 37–41.
2. *Прохорова Н.А.* Клиническое значение молекулярно-генетических и серологических исследований в диагностике инфекционного мононуклеоза / Н.А. Прохорова, Е.В. Волчкова, Г.В. Михайловская // Инфекционные болезни. – 2008. – Т. 6, № 2. – С. 17–20.
3. *Красницкая А.С.* Иммунологические аспекты хронического тонзиллита, ассоциированного с вирусом Эпштейна–Барр инфекцией / А.С. Красницкая, Н.А. Боровская. // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4 (часть 2). – С. 299–305.
4. Уровень сывороточных цитокинов при лимфопролиферативных заболеваниях / Н.П. Домникова, Е.Е. Петрусенко, О.В. Решетников, С.Л. Рыжикова, Н.А. Варакин // Новости «Вектор-Best». – 2010. – № 2 (56). – С. 4–7.
5. *Anna M.* The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders / M. Anna, T. Riccardo, D. Riccardo // Haematol. Okt. – 2010. – Vol. 95, № 10. – P. 1769–1777.
6. Identification of Epstein–Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases / H. Kimura, K. Miyake, Y. Yamauchi [et al.] // J. Inf. Dis. – 2009. – Vol. 200, № 7. – P. 1078–1087.
7. Variability of Epstein-Barr virus serological markers in adult kidney transplantation recipients / R. Lauzurica, C. Frias, B. Bayes [et al.] // Nefrologia. – 2005. – Vol. 25, № 2. – P. 185–190.

References

1. *Vozianova Zh.I., Gley A.I.* (2004). Infektsiyni mononukleoz yak polietiolohichne zakhvoriuvannia [Infectious mononucleosis as a polyetiological disease]. *Suchasni infektsii – Modern infections*, № 2, pp. 37–41 [in Ukrainian].

2. Prohorova N.A., Volochkova E.V., Mihailovskaia G.V. (2008). Klinicheskoie znachenie molekularno-heneticheskikh i serolohicheskikh issledovaniy v diahnostike infektsionnoho mononukleozia [The clinical significance of molecular genetic and serological studies in the diagnosis of infectious mononucleosis]. *Infektsionnyie bolezni – Infectious diseases*, vol. 6, № 2, pp. 17–20 [in Russian].

3. Krasnitskaia A.S., Borovskaia N.A. (2012). Immunolohicheskie aspekty khronicheskoho tonsillita, assotsirovannoho s virus Epstain–Barr [Immunological aspects of chronic tonsillitis associated with Epstein–Barr infection]. *Fundamentalnyie issledovaniia – Basic research*, № 4, part 2, pp. 299–305 [in Russian].

4. Domnikova N.P., Petrusenko E.E., Reshetnikov O.V., Ryzhykova S.L., Varaksin N.A. (2010). Uroven sivorotochnykh tsitokinov pri limfoproliferativnykh zabolevaniiah [The level of serum cytokines in lymphoproliferative diseases]. *Novosti «Vector-Best» – News «Vector-Best»*, № 2 (56), pp. 4–7 [in Russian].

5. Anna M., Riccardo T., Riccardo D. (2010). The interplay between Epstein-Barr virus and the immune system: rationale for adoptive cell therapy of EBV-related disorders. *Haematol. Okt.*, vol. 95, № 10. pp. 1769–1777.

6. Kimura H., Miyake K., Yamauchi Y., Nishiyama K., Iwata S., Iwatsuki K. [et al.] (2009). Identification of Epstein–Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases. *J. Inf. Dis.*, vol. 200, № 7, pp. 1078–1087.

7. Lauzurica R., Frias C., Bayes B., Ausina V., Romero R. (2005). Variability of Epstein–Barr virus serological markers in adult kidney transplantation recipients. *Nefrologia*, vol. 25, № 2, pp. 185–190.

O.G. Sorokina

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЭБ-ИНФЕКЦИЕЙ

По результатам проведённых исследований установлена корреляционная связь между повышением продукции IgA и IgM и увеличением степени вирусной репликации ВЭБ. Активация этого звена иммунитета при увеличении вирусной нагрузки является важным механизмом противовирусной защиты больных ВЭБ. Изменения уровня IgG среди пациентов исследуемых групп, в отличие от уровня IgA и IgM, имели разнонаправленный характер. Так, при сравнении уровня этого показателя у пациентов различных групп отмечалось увеличение IgG при росте вирусной нагрузки, но в случае дальнейшего роста вирусной нагрузки уровень IgG снижался. Это может быть связано с иммуносупрессивным действием «избыточного» количества ВЭБ на продукцию В-лимфоцитами IgG.

Ключевые слова: иммуноглобулин, противовирусная защита, иммунный ответ, гуморальный иммунитет, хроническая ВЭБ-инфекция, уровень вирусной репликации.

O.G. Sorokina

CHARACTERISTICS OF SOME INDICATORS OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC VEB-INFECTION

According to the results of the conducted studies, a correlation between the increase in IgA and IgM production and the increase in the degree of viral replication of the VEB was established. Activating this immune system with an increase in viral load is an important mechanism of antiviral protection for patients with VEB. Changes in the level of IgG among patients in the studied groups, in contrast to IgA and IgM, were of a multidirectional nature. Thus, when comparing the level of this indicator in patients different, an increase in IgG was observed with an increase in viral load, but in case of further increase in viral load, IgG levels decreased. This may be due to the immunosuppressive action of the «excess» quantity of VEB on the production of IgG.

Keywords: immunoglobulin, antiviral defense, immune response, humoral immunity, chronic VEB infection, level of viral replication.

Надійшла до редакції 29.08.18

Контактна інформація

Сорокіна Ольга Георгіївна – асистент кафедри загальної та клінічної імунології та алергології медичного факультету Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, аспірант ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАН України»

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Тел.: +380662634884.

E-mail: Olga-sorokina@ukr.net.

УДК 616-056.52+618.14:616-006

П.П. Сорочан, І.А. Громакова, Н.Е. Прохач, О.В. Кузьменко, І.С. Громакова

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

ЗМІНИ СУБПОПУЛЯЦІЙНОГО СКЛАДУ ЛІМФОЦИТІВ ПІСЛЯ ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ З ОЖИРІННЯМ

Проаналізовано зміни субпопуляційного складу лімфоцитів у онкологічних хворих з ожирінням після променевого лікування. Ще до лікування в усіх хворих з ожирінням виявлено підвищене співвідношення $CD4^+/CD8^+$ у порівнянні з хворими з нормальною масою, а хворі з ожирінням 3-го ступеня мали збільшену відносну кількість НКТ-клітин і зменшену відносну кількість $CD19^+$ -лімфоцитів. Після променевого лікування у хворих з ожирінням відмічено зростання відносної кількості $CD3^+$ -лімфоцитів і подальше збільшення співвідношення $CD4^+/CD8^+$. У хворих з ожирінням після лікування відмічено також більший дефіцит абсолютної кількості НК-клітин, що може впливати на збільшення ризику інфекційних ускладнень протипухлинного лікування у цих хворих.

Ключові слова: субпопуляційний склад лімфоцитів, рак тіла матки, ожиріння.

Вступ

В останні десятиріччя встановлено зв'язок між ожирінням і ризиком розвитку та/або прогнозом деяких видів раку, включаючи рак тіла матки. Системні зміни, такі як гіперінсулінемія, гіперглікемія, запалення та зміни локального оточення пухлини внаслідок ожиріння, пов'язані з розвитком і прогресуванням злоякісного новоутворення [1–3]. Також є свідчення про збільшення ускладнень протипухлинного лікування у хворих з ожирінням у порівнянні з хворими з нормальною масою тіла [4]. Дані щодо особливостей імунних порушень при променевому лікуванні, які можуть сприяти розвитку інфекційних ускладнень, у хворих з ожирінням вельми обмежені.

Метою даного дослідження було визначення особливостей змін субпопуляційного складу лімфоцитів після променевого лікування хворих на рак тіла матки з ожирінням.

Матеріал і методи

Проведено клініко-лабораторне обстеження 45 хворих на рак тіла матки I–II стадій ($T_{1b-c}N_0M_0 - T_{2a-b}N_0M_0$) у віці від 50 до 70 років із гістологічно діагностованою аденокарциномою. Більша частина пацієнток (72%) була у віці від 50 до 60 років. Супутня серцево-судинна патологія у вигляді ішемічної хвороби

серця і гіпертонічної хвороби була відмічена у 34 пацієнток (60%). З дослідження були виключені хворі з важкими формами анемії і гіпотиреозу, пацієнтки, які тривалий час приймали стероїди, нестероїдні протизапальні засоби та заспокійливі препарати. Усім хворим провели пангістеректомію та післяопераційний курс дистанційної гамма-терапії на апараті «РОКУС-АМ» (Україна) методом дробного фракціонування. Сумарна осередкова доза складала 40–45 Гр на точки А та В. Обстеження проводили до лікування та після курсу дистанційної гамма-терапії. Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали методом проточної цитометрії на апараті FC-500 «Beckman Coulter» (США). Гематологічні показники визначали за допомогою аналізатора SF-3000 «SYSMEX». Рівень інсуліну в сироватці крові встановлювали за допомогою набору реагентів для імуноферментного визначення «DRG Insulin ELISA (EIA-2935)» (Німеччина, «DRG Instruments GmbH»), рівень глюкози в крові – глюкозооксидазним методом. Індекс інсулінорезистентності (IP) (індекс HOMA) розраховували за формулою $HOMA = a \cdot b / 22,5$, де a – глюкоза крові натще, ммоль/л; b – інсулін крові натще, мкМО/мл. Індекс HOMA більш ніж 2,77 ум. од. розцінювали як наявність ін-

© П.П. Сорочан, І.А. Громакова, Н.Е. Прохач та ін., 2018

сулінорезистентності. Індекс маси тіла (ІМТ) визначали як відношення маси тіла в кілограмах до квадрату зросту в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$). Дослідження проводили під контролем комітету з біоетики Інституту радіології.

Результати та їх обговорення

За індексом маси тіла хворі були розподілені на три групи: 1-ша – з нормальною масою ($\text{ІМТ} < 25$), 2-га – з ожирінням 1-го–2-го ступеня ($30 < \text{ІМТ} < 40$), 3-тя – з ожирінням 3-го ступеня ($\text{ІМТ} > 40$), табл. 1. Рівень інсуліну у хворих 2-ї групи був майже у два рази, а 3-ї – в три рази вищим за визначений у хворих 1-ї групи. Індекс інсулінорезистентності був значно вищим за норму у хворих з ожирінням.

Таблиця 1. Основні характеристики хворих досліджуваних груп

Показник	1-ша група	2-га група	3-тя група
	медіана (нижній квартиль – верхній квартиль)		
Вік, років	57 (53–64)	57 (55–69)	58 (54–63)
Зріст, см	158,5 (153,5–163,5)	157,0 (155,0–164,0)	160,0 (153,5–163,5)
Маса тіла, кг	59 (55–65)	83 (76–88)*	109 (93–136)*^
Індекс маси тіла, $\text{кг}/\text{м}^2$	23,8 (23,3–24,1)	32,7 (31,1–33,3)*	43,4 (41,7–45,9)*^
Глікемія натще, ммоль/л	5,9 (5,6–6,2)	6,1 (5,6–7,4)	6,6 (5,9–8,8)
Інсулін, мкМО/мл	8,1 (4,2–14,8)	15,8 (12,2–20,0)	28,1 (21,7–33,9)*^
НОМА-IR, ум. од.	2,1 (1,1–3,9)	4,8 (3,4–6,0)	9,2 (6,2–10,9)*

Примітка. $p < 0,05$; * при порівнянні з показниками 1-ї групи, ^ при порівнянні з показниками 2-ї групи.

Тут і в табл. 2.

Аналіз субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на рак тіла матки з нормальною масою тіла та ожирінням до початку лікування не виявив вірогідної різниці абсолютної та відносної кількості лімфоцитів, $\text{CD}3^+$ -лімфоцитів, НК-клітин та $\text{CD}3^+\text{HLA-Dr}^+$ -лімфоцитів. Відносна й абсолютна кількість $\text{CD}3^+\text{CD}19^+$ -клітин була знижена у хворих з ожирінням 3-го ступеня порівняно з визначеними у хворих з нормальною масою та ожирінням 1-го–2-го ступеня. Різниця показників хворих 1-ї та 3-ї груп була статистично значущою. Відносна й абсолютна кількість $\text{CD}3^+\text{CD}16^+\text{56}^+$ -клітин (натуральних кілерних Т (НКТ)-клітин) була збільшена у хворих 3-ї групи (табл. 2). НК-клітини – субпопуляція Т-клітин, що розпізнають різні ліпідні антигени, які презентуються молекулами $\text{CD}1\text{d}$ антиген-презентуючих клітин [5]. Є підстави вважати, що зростання антигенного навантаження у хворих з вираженим ожирінням може приводити до антигенкерованої експансії НК-клітин. Багаторазове збільшення НК-клітин спостерігали у відповідь на гліколіпідні антигени в експериментальних тварин [6].

У хворих з розповсюдженим раком експансію та активацію НК-клітин спостерігали при внутрішньовенних ін'єкціях зрілих дендритних клітин, навантажених синтетичним лігандом, – галактозил церамідом [7].

Медіани співвідношення $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ були дещо вищими у хворих з ожирінням обох груп у порівнянні з визначеними у хворих з нормальною масою тіла. Цей показник становив 1,31; 1,64 та 1,84 у хворих відповідно 1-ї, 2-ї та 3-ї груп. У хворих з ожирінням зростання цього показника, як вважають, відбувається за рахунок збільшення субпопуляції $\text{CD}4^+$ -лімфоцитів. У хворих з морбідним ожирінням спостерігали селективне підвищення в периферичній крові наївних $\text{CD}4^+$, $\text{CD}4^+$ -клітин

пам'яті, $\text{CD}4^+\text{CD}25^+\text{FoxP}3^+$ регуляторних Т-клітин та $\text{Th}2$ -клітин, тоді як кількість $\text{CD}8^+$ -клітин залишалася незмінною [8]. У нашому дослідженні до лікування відносна й абсолютна кількість $\text{CD}4^+$ -клітин була вищою за зареєстровану у перших двох групах, але різниця не була статистично підтверджена.

Після променевого лікування абсолютна кількість лімфоцитів і субпопуляцій лімфоцитів знижувалась у 2,6; 3,3 та 3,2 рази у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї груп відповідно. Медіани цього показника в цих групах склали 0,67; 0,52 та $0,55 \cdot 10^9/\text{л}$.

Медіана відносної кількості $\text{CD}3^+$ -лімфоцитів не змінювалась у хворих 1-ї групи, підвищувалась з 73,6 до 80,6 % у хворих 2-ї та з 72,7 до 82,3 % у хворих 3-ї групи. Основний внесок у це підвищення вносили $\text{CD}4^+$ -лімфоцити, відсоток яких збільшувався більшою мірою, що відбулося на зростанні співвідношення $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ у групах хворих з ожирінням. Найсуттєвішого падіння в усіх групах зазнавали $\text{CD}19^+$ -клітини, які мають найбільшу радіочутливість. Відмічено зниження як відносно, так і абсолютної кількості цих клітин.

Таблиця 2. Субпопуляційний склад лімфоцитів у хворих на рак тіла матки до та після променевого лікування

Показник	Етапи (до, після) лікування	1-ша група	2-га група	3-тя група
		медіана (нижній кuartиль – верхній кuartиль)		
Лейкоцити, $\cdot 10^9/\text{л}$	До	7,8 (6,9–8,4)	7,5 (5,6–9,0)	7,2 (6,0–7,6)
	Після	4,7 (3,7–5,4) [^]	4,4 (3,5–4,7) [^]	3,9 (3,4–5,0) [^]
Лімфоцити, %	До	23,2 (21,3–25,9)	26,5 (23,6–32,3)	26,9 (23,1–35,1)
	Після	14,5 (11,0–18,1) [^]	12,6 (11,0–15,2) [^]	16,2 (10,8–28,8)
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	До	1,88 (1,65–1,95)	1,84 (1,46–2,20)	1,94 (1,60–2,08)
	Після	0,67 (0,44–1,17) [^]	0,52 (0,38–0,72) [^]	0,55 (0,36–0,77) [^]
Нейтрофіли, %	До	67,2 (66,2–68,5)	61,9 (55,0–68,0)	61,5 (56,6–67,4)
	Після	63,3 (60,6–66,8)	73,4 (66,3–77,1)	65,7 (57,7–72,6)
Нейтрофіли, $10^9/\text{л}$	До	5,29 (4,68–5,64)	4,84 (3,43–5,55)	4,23 (3,56–5,23)
	Після	2,88 (2,35–3,48) [^]	2,96 (2,50–3,58)	2,67 (1,84–2,85) [^]
CD3 ⁺ , %	До	65,4 (62,4–80,6)	73,6 (70,5–78,5)	72,7 (68,2–77,0)
	Після	65,9 (55,2–79,9)	80,6 (73,9–83,4)	82,3 (77,2–84,4) [*]
CD3 ⁺ , $10^9/\text{л}$	До	1,27 (1,14–1,40)	1,32 (0,99–1,59)	1,48 (1,16–1,61)
	Після	0,43 (0,29–0,69) [^]	0,37 (0,31–0,53) [^]	0,45 (0,35–0,96) [^]
CD4 ⁺ , %	До	44,9 (37,0–56,4)	41,3 (37,7–49,7)	49,5 (40,8–53,0)
	Після	33,9 (31,1–39,7)	46,9 (40,7–50,2)	57,9 (53,2–61,3)
CD4 ⁺ , $10^9/\text{л}$	До	0,71 (0,58–0,88)	0,83 (0,70–0,94)	0,88 (0,78–1,05)
	Після	0,24 (0,19–0,29) [^]	0,26 (0,17–0,31) [^]	0,29 (0,24–0,45) [^]
CD8 ⁺ , %	До	20,6 (14,0–32,2)	21,6 (18,6–29,5)	25,5 (20,6–31,7)
	Після	25,8 (22,9–39,7)	26,1 (18,2–33,6)	27,7 (21,8–35,4)
CD8 ⁺ , $10^9/\text{л}$	До	0,53 (0,35–0,65)	0,46 (0,30–0,58)	0,53 (0,35–0,65)
	Після	0,17 (0,10–0,37)	0,12 (0,09–0,17) [^]	0,17 (0,10–0,37)
CD19 ⁺ , %	До	10,3 (8,1–12,8)	9,9 (8,8–13,7)	6,9 (5,8–7,8) [*]
	Після	1,6 (0,9–2,5) [^]	2,2 (1,3–3,6) [^]	2,2 (1,7–5,0) [^]
CD19 ⁺ , $10^9/\text{л}$	До	0,196 (0,151–0,221)	0,175 (0,154–0,239)	0,137 (0,107–0,258)
	Після	0,009 (0,008–0,011) [^]	0,0135 (0,008–0,179) [^]	0,0180 (0,008–0,0352) [^]
CD3 ⁻ CD16 ⁺ 56 ⁺ , %	До	13,5 (3,7–16,7)	11,6 (6,7–14,9)	13,4 (11,0–17,9)
	Після	21,4 (17,1–34,8) [^]	13,3 (7,3–21,4)	12,2 (8,3–16,7) [*]
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺ , $10^9/\text{л}$	До	0,25 (0,06–0,43)	0,20 (0,14–0,30)	0,25 (0,24–0,31)
	Після	0,11 (0,08–0,22)	0,04 (0,03–0,11) [^]	0,06 (0,04–0,13) [^]
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁻ , %	До	5,8 (3,8–6,9)	6,3 (3,5–11,1)	8,9 (3,8–12,2)
	Після	6,7 (2,7–10,8)	10,3 (4,7–12,6)	8,8 (4,3–13,7)
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁻ , $10^9/\text{л}$	До	0,09 (0,06–0,13)	0,09 (0,07–0,17)	0,14 (0,07–0,28)
	Після	0,03 (0,02–0,07)	0,04 (0,03–0,09)	0,06 (0,04–0,09)
HLA ⁻ DR ⁺ , %	До	3,9 (2,9–9,2)	4,2 (3,0–7,0)	5,4 (2,8–7,7)
	Після	10,3 (7,1–16,2)	11,2 (6,5–20,3)	8,5 (6,0–17,4)
HLA ⁻ DR ⁺ , $10^9/\text{л}$	До	0,07 (0,05–0,17)	0,09 (0,06–0,13)	0,09 (0,06–0,15)
	Після	0,06 (0,03–0,16)	0,05 (0,03–0,10)	0,05 (0,03–0,19)
CD4/CD8	До	1,31 (1,18–2,60)	1,64 (1,39–2,72)	1,87 (1,33–2,72)
	Після	1,13 (0,77–1,65)	1,88 (1,41–2,82)	2,10 (1,50–2,86)

Вірогідної міжгрупової різниці цих показників після променевого лікування не спостерігалося (табл. 2).

У той же час медіана відносної кількості НК-клітин вірогідно зросла з 13,5 до 21,4% у хворих з нормальною масою і залишилась незмінною у хворих з ожирінням, внаслідок чого більший дефіцит абсолютної кількості НК-клітин після променевого лікування відмічено у хворих з ожирінням. Кількість НК-клітин після променевого лікування складала 0,11; 0,04 та 0,06 $\cdot 10^9/\text{л}$ у хворих з нормальною масою та у хворих з ожирінням 1, 2 та 3-го

ступеня відповідно. Різниця була вірогідною між показниками 1-ї та 2-ї груп, тобто у значної кількості хворих з ожирінням спостерігали виражений дефіцит НК-клітин.

Висновки

1. До лікування у всіх хворих з ожирінням відмічено більше співвідношення CD4/CD8 у порівнянні з хворими з нормальною масою, а хворі з ожирінням 3-го ступеня мають збільшену відносну кількість НК-клітин і зменшену відносну кількість CD19⁺-лімфоцитів.

2. Після променевого лікування у хворих з ожирінням спостерігається більш виражена

лімфопенія у порівнянні з хворими з нормальною масою. Зміни субпопуляційного складу лімфоцитів характеризуються зростанням відносної кількості CD3⁺-лімфоцитів та співвідношення CD4⁺/CD8⁺.

3. У хворих з ожирінням відносна кількість NK-клітин залишається незмінною відносно їхнього рівня до лікування, тоді як у хворих з нормальною масою частка цих клі-

тин зростає, внаслідок чого у хворих з ожирінням спостерігається більший дефіцит абсолютної кількості вказаних клітин після променевого лікування.

4. Більш виражений дефіцит NK-клітин свідчить про суттєве погіршення протипухлинного імунного захисту у хворих з ожирінням і збільшення у них ризику інфекційних ускладнень.

References

1. Zhang Y., Liu H., Yang S., Zhang J., Qian L., Chen X. (2014). Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Biol. Markers*, vol. 29, № 1, pp. e21– e29.
2. Iyengar N.M., Gucalp A., Dannenberg A.J., Hudis C.A. (2016). Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation. *J. Clin. Oncol*, vol. 34, № 35, pp. 4270–4276.
3. Himbert C., Delphan M., Scherer D., Bowers L.W., Hursting S., Ulrich C.M. (2017). Signals from the adipose microenvironment and the obesity-cancer link-A systematic review. *Cancer Prev Res (Phila)*, Sept; vol. 10 (9), pp. 494–506.
4. Dandapani S.V., Zhang Y., Jennelle R., Lin Y.G. (2015). Radiation-associated toxicities in obese women with endometrial cancer: more than just BMI? *Scientific World J.*, vol. 2015. Article ID 483208.
5. Satoh M., Iwabuchi K. (2018). Role of natural killer T-cells in the development of obesity and insulin resistance: insights from recent progress. *Front. Immunol*, vol. 9. Article ID 1314.
6. Crowe N.Y., Uldrich A.P., Kyriakopoulos K., Hammond K.J., Hayakawa Y., Sidobre S., Keating R. et al. (2003). Glycolipid antigen drives rapid expansion and sustained cytokine production by NK T-cells. *J. Immunol*, vol. 171, № 8, pp. 4020–4027.
7. Chang D.H., Osman K., Connolly J., Kukreja A., Krasovsky J., Pack M. (2005). Sustained expansion of NKT cells and antigen-specific T-cells after injection of alpha-galactosyl-ceramide loaded mature dendritic cells in cancer patients. *J. Exp. Med.*, vol. 201, № 9, pp. 1503–1517.
8. Van der Weerd K., Dik W.A., Schrijver B., Schweitzer D.H., Langerak A.W., Drexhage H.A. et al. (2012). Morbidly obese human subjects have increased peripheral blood CD4⁺ T-cells with skewing toward a Treg- and Th2-dominated phenotype. *Diabetes*, vol. 61, № 2, pp. 401–408.

П.П. Сорочан, І.А. Громакова, Н.Э. Прохач, Е.В. Кузьменко, І.С. Громакова

ІЗМЕНЕНИЯ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ ПОСЛЕ ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ С ОЖИРЕНИЕМ

Проанализированы изменения субпопуляционного состава лимфоцитов у онкологических больных с ожирением после лучевого лечения. Ещё до лечения у всех больных с ожирением обнаружено повышенное соотношение CD4⁺/CD8⁺ по сравнению с больными с нормальной массой тела, а больные с ожирением 3-й степени имели увеличенное относительное количество NKT-клеток и уменьшенное относительное количество CD19⁺-лимфоцитов. После лучевого лечения у больных с ожирением отмечен рост относительного количества CD3⁺-лимфоцитов и дальнейшее увеличение соотношения CD4⁺/CD8⁺. У больных с ожирением после лечения отмечен также больший дефицит абсолютного количества NK-клеток, что может влиять на увеличение риска инфекционных осложнений противоопухолевого лечения у этих больных.

Ключевые слова: субпопуляционный состав лимфоцитов, рак тела матки, ожирение.

P.P. Sorochan, I.A. Gromakova, N.E. Prokhach, E.V. Kuzmenko, I.S. Gromakova

CHANGES OF SUBPOPULATION COMPOSITION OF LYMPHOCYTES AFTER RADICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH UTERINE CANCER WITH OBESITY

Changes in the subpopulation composition of lymphocytes in obese cancer patients after radiation treatment are analyzed. Even before treatment, an increased ratio of CD4⁺/CD8⁺ was found in all obese patients compared to normal-weight patients, and patients with III degree of obesity had an increased relative number of NKT-cells and a reduced relative number of CD19⁺-lymphocytes. After radiation in obese patients, an increase in the relative amount of CD3⁺-lymphocytes and a further increase in the ratio

of CD4⁺/CD8⁺ is noted. In patients with obesity, after treatment, there was also a greater deficit of absolute quantity of NK-cells, which may be involved in increasing the risk of infectious complications of cancer treatment in these patients.

Keywords: *subpopulation composition of lymphocytes, cancer of the uterus, obesity.*

Надійшла до редакції 27.08.18

Контактна інформація

Сорочан Павел Павлович – кандидат медичних наук, завідувач лабораторії радіаційної імунології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Громакова Ірина Андріївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Пушкінська, 82.

Тел.: +380988114254.

E-mail: radimir07@meta.ua.

Прохач Наталія Едуардівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

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

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, вул. Пушкінська, 82.

Тел.: +380678125006.

E-mail: evkuzmenko@ukr.net.

Громакова Інна Сергіївна – молодший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України».

MEDICAL RADIOLOGY

UDC 535. 36/ 37:57.083.34

*M.O. Ivanenko**State Institution «Grigoriev Institute for Medical Radiology of National Academy of Medical Sciences Ukraine», Kharkiv***LASER FLOW CYTOMETRY: PHYSICAL BASIS AND ITS APPLICATION IN THE PHAGOCYtic PROCESS ASSESSMENT**

This article reviews the physical principles of the laser flow cytometry method, and shows its possibilities for medical and biological science. The method is effective to solve important tasks in the phagocytic process assessment. It is significant to study phagocytic parameters for the comprehensive analysis of diagnosis, either for primary or secondary immunodeficiency conditions – frequent recurrent inflammations, predisposition to postoperative complications.

Keywords: *flow cytometry, neutrophilic, phagocytosis, reactive oxygen species.*

Introduction

Flow cytometry is an effective approach to solve many important issues arising in medicine, cell biology and cell engineering. The flow cytometry method is used for examination of the dispersed media in the mode of item-by-item analysis of the disperse phase elements by light scatter and fluorescence signals. This method is based on the following: a hydrofocusing system is used, which ensures that one cell passes through the flow; the cells are irradiated with the beam of laser; light scatter and fluorescence signals are registered from each cell in cell suspension with velocity up to 3000 cells per second [1].

Suspension of the cells which are pre-stained with fluorescent dyes (monoclonal antibodies conjugated with fluorescent labels are generally used as such agents) is blown under pressure through the capillary. The cells, picked up by the fluid flow, are arranging in turn one after the other, forming such a «chain» – hydrodynamic focusing principle, whereby the laminar flow conditions are provided, non-mixing the suspended cells with surrounding liquid. When the stream crosses the focused laser beam, usually only one cell being detected at once at the point of the stream and beam crossing, thus avoiding artifacts associated with different remoteness of

the cells from the point of intersection of the laser beam with the flow. Highly sensitive sensors located closely to the flow, register the light scattering angle of 2 to 19 °, called forward, or small-angle light scatter (FSC), and sidelight scatter (SSC) at 90 °. At the same time the fluorescent labels (FL1, FL2, etc.) irradiation is registered, which has a certain wavelength for each fluorochrome.

Immune cytofluorometric cell analysis is performed by the following parameters:

- FSC (forward side scatter) is the parameter of forward light dispersion, which characterizes the size of cells;
- SSC (side scatter) is the parameter of side light scattering that reflects optical heterogeneity of cell cytoplasm, specific cellular inclusions and cellular granularity. The term «granularity», representing SSC parameter, has a specific cytofluorometric meaning, and doesn't reflect a morphological concept of «granularity». This parameter used allows to determine the size ratio of the nucleus and the cytoplasm;
- FL1, FL2 – channels for detecting specific signal of fluorescent dye at different wavelengths. The analysis of the information obtained through the light scatter channels allows to specify the peripheral blood leukocytes into three popula-

tions – lymphocytes, monocytes and granulocytes. Lymphocytes are characterized by the smallest size, granulocytes are the largest cells, monocytes are intermediate by the FSC parameters. Lymphocytes show the lowest SSC indices, monocytes – intermediate, and granulocytes – high.

Several fluorescent labels applied allow to realize simultaneous two-, three-color analysis, since each fluorochrome, when passing through the laser beam, emits light of different wavelengths. The most commonly used fluorescein isothiocyanate (FITC) detected by the FL-1 detector (the first fluorescence channel) (green spectrum), the phycoerythrin (PE), the FL-2 detector (yellow spectrum), the less often the tandem cyanine-5 / phycoerythrin and pyridine chlorophyll (PerCp, Cy5/ PE) – FL-3 detector and allophycocyanin (APC) – FL-4 detector. Current models of the devices can be equipped with two or more lasers and four or more photomultipliers, that allows to register various fluorochromes at different wavelengths. When choosing combinations of fluorochromes for simultaneous determination of several cell markers, it is necessary to consider the wavelength of the light source and the ability of the optical system of the device to specify and record the signals from the used fluorochromes simultaneously. The basic model of cytometer contains blue (488 nm) argon air-cooled laser as a light source. Perfect stability and homogeneity of the gas laser beam provides high class measurements. When the output power of the laser is 20 mW, the sensitivity of the measurements is sufficient to study even the poorly expressed cell markers.

Cell biology developed along with the improvement of analytical basis for the quantitative research and methodology of the study of cells and cellular organelles. Development stages included optimization of microspectrometry, autoradiography methods, and more recently – laser flow cytometry. Phagocytosis system can be defined as a set of cells and humoral factors which provide the basal level of structural homeostasis [2–5]. Phagocytes are the center of phagocytosis. This term reflects one of the most outstanding functional features of these cells, which is the ability to absorb and destroy foreign material. The ultimate variant of any immune response is the destruction of pathogenic or defective structures, and their elimination.

The main mechanisms of destruction in humoral and cellular variants of immune response are associated with phagocytosis. Phagocyte

function failure can significantly impair the efficiency and adequacy of any variant of the immune response. Being a highly sensitive indicator both of norm and pathology, phagocytes serve as a useful tool either for immunological or general clinical diagnosis. Study of phagocytic indices is important in comprehensive analysis of diagnosis of primary immunodeficiency states such as chronic granulomatous disease, Chediak-Higashi syndrome, myeloperoxidase, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, «lazy leukocytes» syndrome, disorders of serum opsonic activity (complement component deficiency, hypogammaglobulinemia), and secondary immunodeficiency conditions – frequent recurrent inflammatory processes, predisposition to post-operative complications [6–13]. But at the same time, methodological approaches to the assessment of phagocytosis are quite labor-consuming and long-lasting, that prevents their wide application in clinical laboratory practice.

Flow laser cytometry is a modern approach to examination of the structure and function of cells, and its possibilities allow to study the stages of phagocytosis, as well. Analysis of phagocytosis with automatic laser flow cytometry is characterized by high accuracy, objectivity, rapid analysis, easy set up of reactions.

Phagocytic activity of neutrophils was estimated by flow cytometry [14]. The required volume of cells was added to the flow cytometry tubes. 30 μ l of Dulbecco's phosphate-buffered saline (DPBS) were added to the control tube to the cell suspension. 10 μ l of *Staphylococcus aureus* Cowan (200 million / ml) labeled by Fluorescein isothiocyanate and 20 μ l of DPBS were mixed into the test tubes, and stirred. The tubes were incubated for 30 minutes at 37 °C, after which the cells were centrifuged at 250 g for 5 min and washed by centrifugation in 2 ml of cooled DPBS with added 0.02% EDTA. The specimens were fixed in 400 μ l of DPBS-EDTA with 0.04% paraformaldehyde, the flow cytometer in the FL1 fluorescence channel was used for the assay. The results were presented as the percentage of phagocytic cells (phagocytic number) and phagocytic index (PI), which were determined by the formula:

$[G\text{-mean pos}/P\text{-pos}] - [G\text{-mean neg}/P\text{-neg}]$, where P – pos is the percentage of positive (fluorescing) cells in the experimental sample;

G-mean pos is the mean fluorescence of positive cells in the experimental sample;

P-neg is the percentage of positive cells in the negative control sample;

G-mean negisthe mean fluorescence of the negative control.

The intracellular production of reactive oxygen species (ROS) was assessed by flow cytometry [15]. The desired volume of cells was added to the flow cytometry tubes. 30 μ l of DPBS was added to the suspended cells into the control tube. 4.2 μ l of dichlorofluorescein (Sigma, USA) and 25.8 μ l of DPBS were mixed into the test tubes, and stirred. The tubes were incubated for 30 minutes at 37 °C, and then the cells were centrifuged at 250 g for 5 min and washed by centrifugation in 2 ml of cooled DPBS with added 0.02% EDTA. The specimens were fixed in 400 μ l of DPBS–EDTA with 0.04% paraformaldehyde, the assay was carried out on a flow cytometer in the FL-1 fluorescence channel.

The percentage of cells producing ROS was assessed, as well as the mean fluorescence intensity (MFI) per the cell number that reflects the level of intra cellular ROS production.

Conclusion

Immune status assessment, including the phagocytic process evaluation, is a part of a comprehensive laboratory study of the patient and, as any laboratory test, is used to confirm the clinical diagnosis. In some cases, the clinical picture of the disease is so marked that on its basis it is possible to make preliminary diagnosis of the impaired phagocytic immunity. Chronic granulomatous disease can serve as an example. However, the final diagnosis can be based only on a detailed study of phagocytic process with the aid of laboratory methods.

References

1. Mykytyuk O. Yu. (2015). Protochnaia tsitometriia: fizicheskiye osnovy i prakticheskoye primeneniye v meditsine i biologii [Flow cytometry: physical bases and practical application in medicine and biology]. *Vestnik problem biologii i meditsyny – Bulletin of biological and medical problems*, vol. 2 (1), pp. 214–217 [in Russian].
2. Gordon S. (2016). Phagocytosis: an immunobiologic process. *Immunity*, vol. 44 (3), pp. 463–475. DOI:10.1016/j.immuni.2016.02.026
3. Walker L.S.K. (2017). EFIS Lecture: Understanding the CTLA-4 checkpoint in the maintenance of immune homeostasis. *Immunol. Lett.*, vol. 184, pp. 43–50. DOI: 10.1016/j.imlet.2017.02.007
4. Jin Q., Jiang L., Chen Q., Li X., Xu Y., Sun X. et al. (2018). Rapid flow cytometry-based assay for the evaluation of $\gamma\delta$ T-cell-mediated cytotoxicity. *Mol. Med. Rep.*, vol. 17 (3), pp. 3555–3562. DOI:10.3892.mmr.2017.8281.
5. Roszer T. (2015). Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms. *Mediators Inflamm.*, vol. 2015, pp. 816–460. DOI: 10.1155/2015/816460.
6. Castelo–Branco C. (2014). The immune system and aging: a review. *Gynecol. Endocrinol.* vol. 30 (1), pp. 16–22. DOI: 10.3109/09513590.2013.852531.
7. Kandarian F., Sunga G. M., Arango-Saenz D., Rossetti M. (2017). A flow cytometry-based cytotoxicity assay for the assessment of human NK cell activity. *J. Vis. Exp.*, vol. 126. DOI:10.3791/56191.
8. Jeffery H. C., Jeffery L. E., Lutz P., Corrigan M., Webb G. J., Hirschfield G. M. et al. (2017). Low-dose interleukin-2 promotes STAT-5 phosphorylation, Treg survival and CTLA-4-dependent function in autoimmune liver diseases. *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 188 (3), pp. 394–411. DOI:10.1111/cei.12940.
9. Woods D. M., Ramakrishnan R., Sodre A. L., Berglund A., Weber J. (2017). PD-1 blockade induces phosphorylated STAT3 and results in an increase of T-regs with reduced suppressive function. *J. Immunol.*, vol. 19, pp. 56–57.
10. Meindl C., Ohlinger K., Ober J., Roblegg E., Frohlich E. (2017). Comparison of fluorescence-based methods to determine nanoparticle uptake by phagocytes and non-phagocytic cells in vitro. *J. Tox.*, vol. 378, pp. 25–36. DOI: 10.1016/j.tox.2017.01.001
11. Davies L.C., Rosas M., Jenkins S.J., Liao C.T., Scurr M.J., Brombacher F. (2013). Distinct bone marrow–derived and tissue-resident macrophage lineages proliferate at key stages during inflammation. *Nat. Commun.*, vol. 4, pp. 1886. DOI: 10.1038/ncomms2877.
12. Davies L.C., Rosas M., Smith P.J., Fraser D.J., Jones S.A., Taylor P.R. (2011). A quantifiable proliferative burst of tissue macrophages restores homeostatic macrophage populations after acute inflammation. *Eur. J. Immunol.*, vol. 1 (8), pp. 2155–64. DOI: 10.1002/eji.201141817.
13. Soehnlein O, Lindbom L. (2010). Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol.* 10(6):427–39. DOI: 10.1038/nri2779.

14. Dovhyy R. S., Skivka L. M. (2017). Funktsionalnoie sostoianie alveoliarnykh makrofahov i neytrofilov kostnoho mozha myshey raznoho vozrasta [Functional state of alveolar macrophages and neutrophils of bone marrow of mice of various ages]. *Zhurnal biologii i meditsiny – Journal of Biology and Medicine*, vol. 1 (139), pp. 79–84 [in Russian].
15. Woo J.M. (2012). Curcumin protects retinal pigment epithelial cells against oxidative stress via induction of heme oxygenase-1 expression and reduction of reactive oxygen, *Mol. Vis.* vol. 18, pp. 901–908.

Литература

1. Микитюк А. Ю. Проточная цитометрия: физические основы и практическое применение в медицине и биологии / А. Ю. Микитюк // Вестник проблем биологии и медицины. – 2015. – Вып. 2 (1). – С. 214–217.
2. Gordon S. Phagocytosis: an immunobiologic process / S. Gordon // *Immunity*. – 2016. – Vol 44, № 3. – P. 463–475. DOI:10.1016/j.immuni.2016.02.026
3. Walker L.S.K. EFIS Lecture: Understanding the CTLA-4 checkpoint in the maintenance of immune homeostasis // L.S.K. Walker // *Immunol Lett.* – 2017. – Vol 184. – P. 43–50. – DOI: 10.1016/j.imlet.2017.02.007
4. Rapid flow cytometry-based assay for the evaluation of $\gamma\delta$ T cell mediated cytotoxicity / Q. Jin, L. Jiang, Q. Chenye et al. // *Mol. Med. Rep.* – 2018. – Vol 17, № 3. – P. 3555–3562. – DOI:10.3892.mmr.2017.8281.
5. Roszer T. Understanding the mysterious M2 macrophage through activation markers and effector mechanisms / T. Roszer // *Mediators of Inflamm.* – 2015. – Vol. 2015. – 16 p. – DOI: 10.1155/2015/816460.
6. Castelo-Branco C. The immune system and aging: a review / C. Castelo-Branco // *Gynecol. Endocrinol.* – 2014. – Vol 30, № 1. – P. 16–22. – DOI: 10.3109/09513590.2013.852531.
7. A flow cytometry-based cytotoxicity assay for the assessment of human NK cell activity / F. Kandarian, G. M. Sunga, D. Arango-Saenz, M. Rossetti // *J. Vis. Exp.* – 2017. – Vol 126. – DOI:10.3791/56191.
8. Low-dose interleukin-2 promotes STAT-5 phosphorylation, Treg survival and CTLA-4-dependent function in autoimmune liver diseases / H. C. Jeffery, L. E. Jeffery, P. Lutz, M. Corrigan et al. // *Clin. Exp. Immunol.* – 2017. – Vol. 188. – P. 394–411. – DOI:10.1111/cei.12940.
9. PD-1 blockade induces phosphorylated STAT3 and results in an increase of T-regs with reduced suppressive function / D.M. Woods, R. Ramakrishnan, A.L. Sodre, A. Berglund et al. // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 198. – P. 56–57.
10. Comparison of fluorescence-based methods to determine nanoparticle uptake by phagocytes and non-phagocytic cells in vitro / C. Meindl, K. Ohlinger, J. Ober, E. Roblegg et al. // *J. Tox.* – 2017. – Vol. 378. – P. 25–36. – DOI: 10.1016/j.tox.2017.01.001
11. Distinct bone marrow-derived and tissue-resident macrophage lineages proliferate at key stages during inflammation / L.C. Davies, M. Rosas, S.J. Jenkins et al. // *Nat Commun.* – 2013. – № 4 (1886). – DOI: 10.1038/ncomms2877.
12. A quantifiable proliferative burst of tissue macrophages restores homeostatic macrophage populations after acute inflammation / L.C. Davies, M. Rosas, P.J. Smith, D.J. Fraser et al. // *Eur. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 41, № 8. – P. 2155–2164. – DOI: 10.1002/eji.201141817.
13. Soehnlein O. Phagocyte partnership during the onset and resolution of inflammation / O. Soehnlein, L. Lindbom // *Nat. Rev. Immunol.* – 2010. – Vol. 10, № 6. – P. 427–439. – DOI: 10.1038/nri2779.
14. Довгий Р.С. Функциональное состояние альвеолярных макрофагов и нейтрофилов костного мозга мышей разного возраста / Р. С. Довгий, Л. М. Скивка // Журнал биологии и медицины. – 2017. – Вып. 4, Т.1 (139). – С. 79–84.
15. Woo J.M. Curcumin protects retinal pigment epithelial cells against oxidative stress via induction of heme oxygenase-1 expression and reduction of reactive oxygen / J. M. Woo // *Mol Vis.* – 2012. – Vol 18. – P. 901–908.

М.О. Іваненко

**ЛАЗЕРНА ПРОТОЧНА ЦИТОМЕТРИЯ: ФІЗИЧНІ ОСНОВИ І ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ В ОЦІНЦІ
ФАГОЦИТАРНОГО ПРОЦЕСУ**

У даній статті розглянуті фізичні принципи методу лазерної проточної цитометрії й показані можливості даного методу для медичної й біологічної науки. Метод ефективний при вирішенні важливих завдань в оцінці фагоцитарного процесу. Вивчення показників фагоцитозу має значення в комплексному аналізі діагностики як первинних імунодефіцитних станів, так і вторинних, а саме рецидивних запальних процесів, схильності до післяопераційних ускладнень.

Ключові слова: проточна цитометрія, нейтрофіли, фагоцитоз, реактивні форми кисню.

М.О. Іваненко

**ЛАЗЕРНАЯ ПРОТОЧНАЯ ЦИТОМЕТРИЯ: ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И ЕЁ ПРИМЕНЕНИЕ
В ОЦЕНКЕ ФАГОЦИТАРНОГО ПРОЦЕССА**

В данной статье рассмотрены физические принципы метода лазерной проточной цитометрии и показаны возможности данного метода для медицинской и биологической науки. Метод эффективен при решении важных задач в оценке фагоцитарного процесса. Изучение показателей фагоцитоза имеет значение в комплексном анализе диагностики как первичных иммунодефицитных состояний, так и вторичных – часто рецидивирующих воспалительных процессов, склонности к послеоперационным осложнениям.

Ключевые слова: проточная цитометрия, нейтрофилы, фагоцитоз, реактивные формы кислорода.

Надійшла до редакції 22.08.18

Контактна інформація

Іваненко Марина Олегівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології ДУ «Інститут медичної радіології ім. С. П. Григор'єва НАМН України».

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

Тел.: +380974654467.

E-mail: marinaivanenko0204@gmail.com.

ТЕРАПІЯ

УДК 616.61:616.379-008.64-092:616.12-008.331.1

*О.М. Біловол¹, І.І. Топчій², О.М. Кірієнко¹, В.П. Денисенко¹, Д.О. Кірієнко¹**¹Харківський національний медичний університет**²ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків***ВИЗНАЧЕННЯ СТАНУ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ,
АКТИВНОСТІ PON1 ТА ЛІПІДНОГО СПЕКТРА У ХВОРИХ
НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ ТА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ**

Досліджували зміни в системі перекисного окиснення ліпідів і активності параоксонази 1 у 80 хворих на діабетичну нефропатію (ДН) II–IV ступеня у порівнянні зі змінами у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ), які склали групу порівняння (15 осіб). У групу контролю увійшло 10 здорових осіб. Було встановлено, що прогресування ДН супроводжується зниженням активності параоксонази 1, що вказує на погіршення антиоксидантного захисту. Встановлено також, що вік хворого на ДН є ще одним фактором, який негативно впливає на стан перекисних процесів. Дисфункція антиоксидантної системи у хворих на ДН вимагає розробки схем корекції та, скоріше за все, постійного лікування антиоксидантними препаратами.

Ключові слова: діабетична нефропатія, гіпертонічна хвороба, параоксоназа 1, ліпіди.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) часто супроводжується артеріальною гіпертензією (АГ) – одним з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань серед дорослого населення. Поєднання цих двох патологій прискорює розвиток судинних ускладнень [1, 2] і є можливим на онові спільних патогенетичних ланок їхнього розвитку, а саме на комплексі спільних метаболічних розладів і інсулінорезистентності (ІР), ожирінні, дисліпідемії (ДЛП) та ін. [3, 4]. У свою чергу, ІР впливає на комплекс патологічних процесів, які викликають розвиток ендотеліальної дисфункції, ДЛП, порушення реологічних властивостей крові та прогресування системного запалення [5, 6].

ДЛП є одним із чинників ризику прогресування як ниркової недостатності, так і ІХС та при нирковій недостатності характеризується зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ) й гіпертригліцеридемією, що також відбувається при ізольованій ІХС, але в меншій мірі [7].

ДЛП, ЦД та АГ пов'язані з процесами перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ). При

активації ПОЛ, з одного боку, і недостатній активності антиоксидантної системи (АОС), з іншого боку, реактивні форми кисню сприяють вивільненню протеолітичних ферментів лейкоцитів. Наслідком цього є пошкодження гломерулярної базальної мембрани, білково-ліпідних комплексів цитомембран, пригнічення клітинного імунітету, потенціювання прогресування фіброзуючих процесів у судинах нирок, що призводить до розвитку ішемії ниркової паренхіми [8–10].

Посилювати антиоксидантний захист ліпідів може параоксоназа 1 (PON1), яка характеризується пероксидазоподібною активністю [11, 12]. PON1 захищає ліпіди у складі ліпопротеїнів, у макрофагах і еритроцитах від окиснення [13–15]. Разом з антиоксидантними властивостями PON1 також має антиагєрогенну активність, протидіючи утворенню пінистих клітин, сприяє зниженню холестерину і окиснених ліпідів, інгібуванню синтезу холестерину макрофагами та стимулює поглинання холестерину макрофагами. Проте механізм захисної дії PON1 та її ендогенних субстратів залишається недостатньо вивченим.

© О.М. Біловол, І.І. Топчій, О.М. Кірієнко та ін., 2018

Відомо, що параоксоназа є Ca^{2+} -залежним ферментом і має два металоз'вязуючих центри. В організмі PON1 тісно пов'язана з комплексом ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) та грає як антиоксидантну, так і протизапальну роль [16–18].

PON1 перешкоджає окисненню ліпідів у ЛПНЩ, перетворенню моноцитів у макрофаги, захопленню макрофагами окиснених ЛПНЩ і перетворенню макрофагів у пінисті клітини. Багато авторів вважають, що антиатерогенні властивості ЛПВЩ залежать частково від антиоксидантної активності PON1, асоційованої з апоБлілками ЛПВЩ [19, 20]. Зниження активності PON1 також відмічено при захворюваннях, які пов'язані з запаленням і порушенням метаболізму ліпопротеїдів: інфаркті міокарда, ЦД, гіперхолестеролемії [21–23].

Все це доводить необхідність вивчення фундаментальних клітинно-біологічних процесів, що лежать в основі пошкодження і механізмів захисту нирки при діабетичній нефропатії (ДН), а також розробки нових підходів до терапії і профілактики порушень функцій нирок [23].

Метою роботи було визначення змін у системі ПОЛ і активності PON1 у хворих на ДН у порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу (ГХ).

Матеріал і методи

У спеціалізованому відділенні гіпертензій та захворювання нирок клініки ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» було обстежено 80 хворих, із них хворих на ДН II–IV – 59 осіб (3 групи), на ГХ – 15 осіб (група порівняння). Групу контролю склали 10 здорових осіб. Дослідження виконано згідно з міжнародними стандартами щодо погодженої участі обстежених, з дотриманням загальних етичних принципів.

Діагноз хронічна хвороба нирок (ХХН) встановлювали відповідно до класифікації, прийнятої на II Національному з'їзді нефрологів України в 2005 р. Стадію захворювання визначали з урахуванням показників функції нирок за формулою Кокрофта, а саме за рівнем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), який у хворих був не нижче 90 мл/хв/1,73 м², а рівень креатиніну плазми не перевищував 0,123 ммоль/л. Стадії АГ встановлювали відповідно до класифікації ураження органів-мішеней (Доповідь Комітету експертів ВООЗ по АГ, 1996), рекомендованої до використання Українським науковим товариством кардіологів (1999) та схваленої VI Конгресом кардіо-

логів України (2000). Ліпідний спектр крові – загальний холестерин (ЗХ), ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, тригліцериди (ТГ) визначали ферментативним методом з використанням наборів реактивів Human (Німеччина). Вміст ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ розраховували по Фрідріксону. Дослідження показників ПОЛ в плазмі крові проводили до призначення терапії і через 2 тижні після початку лікування. Вміст малонового діальдегіду (МДА) визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (ТБК), яка при високій температурі (100 °С) в кислому середовищі (рН 2,5–3,5) протікає з утворенням забарвленого триметилового комплексу [24, 25]. Вміст сульфгідрильних груп (SH-груп) визначали з використанням специфічного тіолового реагенту – 5,5 дитіобіснітробензойної кислоти (ДТНБ – реактив Елман) по реакції тіодисульфідного обміну. ДТНБ є дисульфідним хромогеном, який легко відновлюється SH-речовинами, утворює з ними забарвлений комплекс ($D_{\text{max}} = 412 \text{ нм}$) [26, 27]. Активність PON1 визначали спектрофотометрично, за методом, який заснований на використанні PON1 для утворення р-нітрофенолу, концентрацію якого в пробі визначали при оптичній щільності розчину 405 нм з рН 10,5 при 25 °С [28, 29].

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами.

Результати та їх обговорення

Діабетична нефропатія супроводжується порушеннями ліпідного обміну, а приєднання гіпертензії або поява ознак хронічної ниркової недостатності (ХНН) завжди призводить до виражених зрушень у показниках ліпідного обміну [30].

Вміст сироваткових ліпідів у крові обстежених нами пацієнтів представлений в табл. 1. Порушення ліпідного обміну були виявлені у 89% хворих на ДН незалежно від її стадії. Дослідження ліпідного спектра крові показало, що у хворих усіх груп має місце ДЛП – один із факторів розвитку атеросклерозу у хворих на ДН.

Вивчення процесів у системі ПОЛ–АОС показало, що у хворих на ДН усіх груп (ДН-II, ДН-III, ДН-IV) на відміну від хворих на ГХ та від групи контролю відмічається суттєва активація процесів ПОЛ (за рівнем МДА в плазмі крові), табл. 2. Так, рівні МДА в усіх групах хворих на ДН були достовірно вищі ($p < 0,05$) за такі у групі контролю, а щодо хво-

Таблиця 1. Показники ліпідного обміну у хворих на діабетичну нефропатію ($M \pm m$)

Показник	ДН	ГХ
ЗХС, ммоль/л	6,21±0,22*	5,59±0,28
ТГ, ммоль/л	2,54±0,11*	2,36±0,34
ХСЛПВЩ, ммоль/л	0,97±0,10*	1,19±0,17
ХСЛПНЩ, ммоль/л	4,12±0,27*	3,41±0,30
ХСЛПДНЩ, ммоль/л	0,91±0,26	0,99±0,17
КА	4,71±0,94*	3,98±1,10

Примітка. * $p < 0,05$.

Таблиця 2. Рівень МДА та SH-груп в плазмі крові хворих на діабетичну нефропатію та гіпертонічну хворобу в динаміці лікування ($M \pm m$)

Показник	МДА, мкмоль/л	SH-групи, ммоль/л	PON1, мкмоль/(хв·л)
ДН-II (n=23)	6,97±0,10*^	1,18±0,09*	118,49±4,53*
ДН-III (n=12)	7,54±0,16*^	1,11±0,13*	112,63±4,92*
ДН-IV (n=24)	8,13±0,32*^	1,08±0,11*^	104,91±4,53*
ГХ (n=11)	6,85±0,56*	1,39±0,11*	131,31±3,87*
Контроль (n=10)	3,84±0,23	2,87±0,11	181,81±3,31

Примітка. * $p < 0,01$ – достовірність відмінностей показників у порівнянні з групою контролю; ^ $p_1 < 0,05$ – у порівнянні з групою хворих на ГХ.

рих на ГХ, рівень МДА у них вірогідно підвищувався з (6,85±0,56) до (7,54±0,16) мкмоль/л у групі хворих на ДН-III ($p < 0,05$) та до (8,13±0,32) мкмоль/л у групі хворих на ДН-IV ($p < 0,01$). Ці результати свідчать про підвищення активності перекисних процесів у вивчених групах хворих, що обумовлено значною ДЛП, порушенням вуглеводного обміну та поєднанням з ГХ. Відсутність вірогідних змін рівня МДА у хворих на ГХ та ДН-II, можливо, обумовлена спільними ланками патогенезу коморбідної патології та достатньо компенсованим вуглеводним обміном у обстежених хворих цих груп.

Крім того, рівні МДА вірогідно ($p < 0,05$) підвищувалися в групах хворих на ДН-II та ДН-IV. Так, рівень МДА підвищувався з (6,97±0,10) мкмоль/л в групі хворих на ДН-II до (8,13±0,32) мкмоль/л в групі хворих на ДН-IV ($p < 0,01$). Це, скоріше за все, обумовлено значною активацією перекисних процесів у хворих на коморбідну патологію та, можливо, залежить не тільки від змін вуглеводного обміну, а й від більш значних змін інших показників (ліпідного обміну, артеріального тиску, запалення), які можуть впливати на перекисні процеси.

Аналізуючи стан показників АОС за вмістом SH-груп (табл. 2), можна відзначити достовірне зниження рівня SH-груп у хворих на ГХ ($p < 0,01$), ДН-II ($p < 0,01$), ДН-III ($p < 0,01$), ДН-IV ($p < 0,01$) порівняно з контрольною групою. На противагу цьому рівень SH-груп у хворих на ГХ вірогідно знижується лише у порівнянні з групою хворих на ДН-IV ($p < 0,05$).

При вивченні зміни показників у хворих на ДН між групами достовірної різниці виявлено не було, хоча чисельні значення показників мають характер зниження.

Отже, розглянуті показники дозволяють відзначити достовірну ($p < 0,05$) активацію процесів ПОЛ (за вмістом МДА) у хворих на ДН у порівнянні з хворими на ГХ і відсутність адекватних компенсаторних змін в активності АОС в розглянутих групах. Цей факт свідчить про те, що процеси обміну та імунізапальні механізми у більшій мірі, ніж гемодинамічні, порушують баланс у системі ПОЛ–АОС.

Вивчення результатів активності PON1 (табл. 2) показало, що у хворих на ДН усіх груп показники були достовірно нижчі у порівнянні з групою контролю ($p < 0,01$). У хворих на ГХ порівняно з групою хворих на ДН-II активність PON1 знижувалась з (131,31±3,87) до (118,49±4,53) мкмоль/(хв·л), $p < 0,05$. При порівнянні активності PON1 у групах хворих на ГХ та ДН-III встановлено зниження показника з (131,31±3,87) до (112,63±4,92) мкмоль/(хв·л), $p < 0,01$. Аналіз активності PON1 у групах хворих на ГХ та ДН-IV показав, що результати знижувалися зі (131,31±3,87) до (104,91±4,53) мкмоль/(хв·л), $p < 0,01$.

Вірогідні відмінності активності показників PON1 зафіксовані лише між групами хворих на ДН-II та ДН-IV, де активність знижувалась зі (118,49±4,53) до (104,91±4,53) мкмоль/(хв·л), $p < 0,05$.

Отже, можна відмітити зниження активності PON1 при прогресуванні ДН. Низька

активність PON1 у хворих на ДН може бути показником виснаження АОС та служити несприятливим прогностичним фактором і предиктором кардіоваскулярного ризику у цієї категорії хворих. При цьому результати дослідження свідчать про те, що прогресування ДН відбувається на тлі активації процесів ПОЛ і виснаження системи АОС.

Дисфункція АОС у хворих на ДН і ГХ вимагає розробки схем медикаментозної корекції і, скоріше за все, постійного лікування антиоксидантними препаратами з метою поліпшення стану системи ПОЛ–АОС.

Встановлено, що при ДН є сталий прямий кореляційний зв'язок між рівнем білка в сечі та рівнем клубочкової фільтрації, особливо на більш пізніх стадіях ДН, розпочинаючи з III ($r=+0,92$; $p<0,05$), що вказує на розвиток функціональних змін у нирках, які можуть брати додаткову участь у стимуляції ПОЛ. Це вказує також на наявність зворотного кореляційного зв'язку між рівнем білка в сечі та активністю PON1 у хворих на ДН ($r=-0,9$; $p<0,05$) і на суттєве погіршення АОС при розвитку змін у нирках, які можуть додатково впливати на стимуляцію процесів ПОЛ.

Література

1. Михальчишина Г.П. Современные стратегии ведения пациентов с СД 2 типа: в центре внимания – профилактика сердечно-сосудистых осложнений / Г.П. Михальчишина, А.В. Зилова // Здоров'я України. – 2008. – № 21–24. – С. 48–49.
2. Маньковский Б.Н. Терапия СД 2 типа: вчера, сегодня, завтра. Результаты исследования ADVANCE / Б.Н. Маньковский // Здоров'я України. – 2008. – № 15–16. – С. 12–13.
3. Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects / A. Juutilainen, S. Lehto, T. Rönnemaa et al. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2901–2907.
4. Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review / S. Van Dieren, J.W. Beulens, A.P. Kengne et al. // Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 360–369.
5. Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein the PIOSTAT study / M. Hanefeld, N. Marx, A. Pfozner et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 290–297.
6. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis / U. Ulugahapitiya, S. Siyambalapitiya, J. Sithole, I. Idris // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26. – P. 142–148.
7. Нетяженко В. Атеросклероз при цукровому діабеті II типу: стратегія лікування дисліпідемій / В. Нетяженко, О. Барна, Т. Соломенчук // Ліки України. – 2003. – № 10. – С. 4–10.
8. Спесивцева В.Г. Деякі методи лікування цукрового діабету і його ускладнень / В.Г. Спесивцева, І.М. Кахновський, Г.Г. Мамаєва // Терапевтический архив. – 2002. – № 3. – С. 105–108.
9. Малюкова Н.Г. Впливи захворювань нирок на процеси пероксидного окислення ліпідів – антиоксидантної системи при хронічній серцевій недостатності / Н.Г. Малюкова // Урологія. – 2004. – № 4. – С. 30–33.
10. Пиріг Л.А. Перекисне окислення ліпідів та процеси мембраностабілізації при гломеруло-нефриті у хворих різного віку / Л.А. Пиріг, І.О. Дудар, Г.Г. Нікуліна // Журнал АМН України. – 2001. – № 2. – С. 285–296.

Нами встановлений позитивний кореляційний зв'язок між віком хворих і рівнем МДА ($r=+0,86$; $p<0,05$), що може бути ще одним фактором, який також негативно впливає на стан системи ПОЛ–АОС.

Дисфункція АОС у хворих на ДН і ГХ вимагає розробки схем корекції та, скоріше за все, постійного лікування антиоксидантними препаратами.

Висновки

1. Встановлено, що прогресування діабетичної нефропатії у хворих супроводжується зниженням активності параоксонази I, підвищенням активності процесів ПОЛ та погіршенням антиоксидантного захисту при прогресуванні ураження нирок.

2. У хворих на діабетичну нефропатію при збільшенні віку відмічається зростання рівня МДА, що робить вік хворого ще одним фактором, який негативно впливає на стан перекисних процесів.

3. Дисфункція АОС у хворих на діабетичну нефропатію та гіпертонічну хворобу вимагає розробки схем корекції та, скоріше за все, постійного лікування антиоксидантними препаратами.

11. Paraoxonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions: A possible peroxidative role for paraoxonase / M. Aviram, M. Rosenblat, C.L. Bisgaier et al. // *Journal of Clinical Investigation*. – 1998. – Vol. 101 (8). – P. 1581–1590.
12. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: Selective action of human paraoxonase allozymes Q and R / M. Aviram, S. Billecke, R. Sorenson et al. // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 1998. – Vol. 18 (10). – P. 1617–1624.
13. Paraoxonase 1 (PON1) inhibits monocyte-to-macrophage differentiation / M. Rosenblat, N. Volkova, J. Ward, M. Aviram // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 219 (1). – P. 49–56.
14. Increased macrophage cholesterol biosynthesis and decreased cellular paraoxonase 2 (PON2) expression in $\Delta 6$ -desaturase knockout (6-DS KO) mice: beneficial effects of arachidonic acid / M. Rosenblat, N. Volkova, M. Roqueta-Rivera et al. // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 210 (2). – P. 414–421.
15. Efrat M. Macrophage paraoxonase 1 (PON1) binding sites / M. Efrat, M. Aviram // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. – 2008. – Vol. 376 (1). – P. 105–110.
16. Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraoxonase / M.I. Mackness, S. Arrol, C. Abbott, P.N. Durrington // *Atherosclerosis*. – 1993. – Vol. 104 (1–2). – P. 129–135.
17. Mackness B. Anti-inflammatory properties of paraoxonase-1 in atherosclerosis / B. Mackness, M. Mackness // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2010. – Vol. 660. – P. 143–151.
18. Paraoxonase: a multifaceted biomolecule / B. Goswami, D. Tayal, N. Gupta, V. Mallika // *Clinica Chimica Acta*. – 2009. – Vol. 410 (1–2). – P. 1–12.
19. High density lipoprotein: it's not just about lipid transport anymore / S.M. Gordon, S. Hofmann, D.S. Askew, W.S. Davidson // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 22 (1). – P. 9–15. [PMC free article].
20. Lee J.M. Atherosclerosis regression and high-density lipoproteins / J.M. Lee, R.P. Choudhury // *Expert Review of Cardiovascular Therapy*. – 2010. – Vol. 8 (9). – P. 1325–1334.
21. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study / B. Mackness, P. Durrington, P. McElduff et al. // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107 (22). – P. 2775–2779.
22. Lipid peroxidation in stroke patients / G. Ferretti, T. Vacchetti, S. Masciangelo et al. // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2008. – Vol. 46 (1). – P. 113–117.
23. Modulation of paraoxonase (PON1) activity / L.G. Costa, A. Vitalone, T.B. Cole, C.E. Furlong // *Biochemical Pharmacology*. – 2005. – Vol. 69 (4). – P. 541–550.
24. Захария Е.А. Лабораторная диагностика ишемической болезни сердца / Е.А. Захария, Ю.И. Децик. – Москва, 1989. – С. 73.
25. Федорова Т.К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюориметрии / Т.К. Федорова, Т.С. Коршунова, Е.Т. Ларская // *Лабораторное дело*. – 1983. – № 3. – С. 25–28.
26. Кочетов Т.А. Практическое пособие по энзимологии / Т.А. Кочетов. – Москва, 1980. – С. 217.
27. Практикум по биохимии / под ред. С.Е. Северина, Т.А. Соловьевой. – Москва: МГУ, 1989. – С. 160–161.
28. The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to sails / Harry W. Eckepson, Joseph Romson, Collette Wyte, Vept N. La Du // *Am. J. Hum. Genet.* – 1983. – Vol. 35. – P. 214–227.
29. Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage / N. Ferre, J. Camps, E. Prats et al // *Clinical Chemistry*. – 2002. – Vol. 48. – P. 261–268.
31. Сіренко Ю.М. Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії: профілактика, діагностика та лікування : Методичні рекомендації / Ю.М. Сіренко, В.М. Граніч, Г.Д. Радченко. – К., 2003. – 42 с.

References

1. Mikhalchishina H.P., Zilova A.V. (2008). Sovremennyye strategii vedeniya patsiyentov s SD 2 типа: v tsentre vnimaniya – profilaktika serdechno-sosudistyx oslozhneniy [Modern strategies for management of patients with type 2 diabetes: focus on the prevention of cardiovascular complications]. *Zdoroviia Ukrainy – Health of Ukraine*, № 21–24, pp. 48–49 [in Russian].

2. Mankovskii B.N. (2008). Terapiia SD 2 tipa: vchera, segodnya, zavtra. Rezul'taty issledovaniya ADVANCE [Therapy of type 2 diabetes: yesterday, today, tomorrow. The results of the ADVANCE]. *Zdoroviia Ukrainy – Health of Ukraine*, № 15–16, pp. 12–13 [in Russian].
3. Juutilainen A., Lehto S., Ronnema T., Pyorala K., Laakso M. (2005). Type 2 diabetes as a «coronary heart disease equivalent»: an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care*, vol. 28, pp. 2901–2907.
4. Van Dieren S., Beulens J.W., Kengne A.P., Peelen L.M., Rutten G.E., Woodward M. et al. (2012). Prediction models for the risk of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Heart*, vol. 98, pp. 360–369.
5. Hanefeld M., Marx N., Pfozner A., Baurecht W., Lubben G., Karagiannis E. et al. (2007). Anti-inflammatory effects of pioglitazone and/or simvastatin in high cardiovascular risk patients with elevated high sensitivity C-reactive protein the PIOSTAT study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 49, pp. 290–297.
6. Ulughapitiya U., Siyambalapatiya S., Sithole J., Idris I. (2009). Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis. *Diabet. Med.*, vol. 26, pp. 142–148.
7. Netiazhenko V., Barna O., Solomenchuk T. (2003). Ateroskleroz pry tsukrovomu diabeti II typu: stratehiia likuvannia dyslipidemii [Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: a strategy for the treatment of dyslipidemia]. *Liky Ukrainy – Medications for Ukraine*, № 10, pp. 4–10 [in Ukrainian].
8. Spesyvtseva V.H., Kakhnovskiy I.M., Mamaieva H.H. (2002). Deyaki metody likuvannia tsukrovoho diabetu i yoho uskladnen [Some methods of treating diabetes mellitus and its complications]. *Terapevticheskii arkhiv – Therapeutic archive*, № 3, pp. 105–108 [in Ukrainian].
9. Maliukova N.H. (2004). Vplyvy zakhvoriuvan nyrok na protsesy peroksydnoho okyslennia lipidiv – antyoksydantnoi systemy pry khronichnii sertsevi nedostatnosti [Influences of diseases on the processes of peroxide lipid oxidation – antioxidant system in chronic heart failure]. *Urolohiia – Urology*, № 4, pp. 30–33 [in Ukrainian].
10. Pyrih L.A., Dudar I.O., Nikulina H.H. (2001). Perekysne okyslennia lipidiv ta protsesy membrano-stabilizatsii pry hlomerulonefriti u khvorykh riznogo viku [Peroxide lipid oxidation and membrane-stabilization processes in glomerulonephritis in patients of all ages]. *Zhurnal AMN Ukrainy – Journal of the Academy of Medical Sciences of Ukraine*, № 2, pp. 285–296 [in Ukrainian].
11. Aviram M., Rosenblat M., Bisgaier C.L., Newton R.S., Primo-Parro S.L., La Du B.N. (1998). Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions: a possible peroxidative role for paraonase. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 101 (8), pp. 1581–1590.
12. Aviram M., Billecke S., Sorenson R., Bisgaier C., Newton R., Rosenblat M. et al. (1998). Paraonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraonase activities: Selective action of human paraonase allozymes Q and R. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, vol. 18 (10), pp. 1617–1624.
13. Rosenblat M., Volkova N., Ward J., Aviram M. (2011). Paraonase 1 (PON1) inhibits monocyte-to-macrophage differentiation. *Atherosclerosis*, vol. 219 (1), pp. 49–56.
14. Rosenblat M., Volkova N., Roqueta-Rivera M., Nakamura M.T., Aviram M. (2010). Increased macrophage cholesterol biosynthesis and decreased cellular paraonase 2 (PON2) expression in $\Delta 6$ -desaturase knockout (6-DS KO) mice: beneficial effects of arachidonic acid. *Atherosclerosis*, vol. 210 (2), pp. 414–421.
15. Efrat M., Aviram M. (2008). Macrophage paraonase 1 (PON1) binding sites. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 376 (1), pp. 105–110.
16. Mackness M.I., Arrol S., Abbott C., Durrington P.N. (1993). Protection of low-density lipoprotein against oxidative modification by high-density lipoprotein associated paraonase. *Atherosclerosis*, vol. 104 (1–2), pp. 129–135.
17. Mackness B., Mackness M. (2010). Anti-inflammatory properties of paraonase-1 in atherosclerosis. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol. 660, pp. 143–151.
18. Goswami B., Tayal D., Gupta N., Mallika V. (2009). Paraonase: a multifaceted biomolecule. *Clinica Chimica Acta*, vol. 410 (1–2), pp. 1–12.
19. Gordon S.M., Hofmann S., Askew D.S., Davidson W.S. (2011). High density lipoprotein: it's not just about lipid transport anymore. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 22 (1), pp. 9–15. [PMC free article].
20. Lee J.M., Choudhury R.P. (2010). Atherosclerosis regression and high-density lipoproteins. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, vol. 8 (9), pp. 1325–1334.

21. Mackness B., Durrington P., McElduff P., Yarnell J., Azam N., Watt M. et al. (2003). Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation*, vol. 107 (22), pp. 2775–2779.
22. Ferretti G., Bacchetti T., Masciangelo S., Nanetti L., Mazzanti L., Silvestrini M. et al. (2008). Lipid peroxidation in stroke patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 46 (1), pp. 113–117.
23. Costa L.G., Vitalone A., Cole T.B., Furlong C.E. (2005). Modulation of paraoxonase (PON1) activity. *Biochemical Pharmacology*, vol. 69 (4), pp. 541–550.
24. Zakhariia E.A., Detsyk Yu.I. (1989). *Laboratornaia diahnostika ishemicheskoi bolezni serdtsa* [Laboratory diagnosis of coronary heart disease]. Moscow, p. 73 [in Russian].
25. Fedorova T.K., Korshunova T.S., Larskaia Ye.T. (1983). Reaktsiia s TBK dlia opredeleniia MDA krovi metodom flyuorimetrii [Reaction with TBA for the determination of MDA of blood by fluorometry] *Laboratornoie delo – Laboratory work*, № 3, pp. 25–28 [in Russian].
26. Kochetov T.A. (1980). *Prakticheskoe posobie po enzimologii* [Practical manual on enzymology]. Moscow, p. 217 [in Russian].
27. Severin S.Ye., Solovieva T.A. (eds.) (1989). *Praktikum po biokhunii* [Workshop on Biochemistry]. Moscow : MGU, pp. 160–161 [in Russian].
28. Harry W. Eckepson, Joseph Romson, Collette Wyte, Bept N. La Du. (1983). The human serum paraoxonase polymorphism: identification of phenotypes by their response to sails. *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 35, pp. 214–227.
29. Ferre N., Camps J., Prats E., Vilella E., Paul A., Figuera L. et al. (2002). Serum paraoxonase activity: a new additional test for the improved evaluation of chronic liver damage. *Clinical Chemistry*, vol. 48, pp. 261–268.
30. Sirenko Yu.M., Hranich V.M., Radchenko H.D. (2003). *Urazhennia orhaniv-mishenei pry arterialnii hipertenzii: profilaktyka, diahnostyka ta likuvannia: Metod. rekomendatsii* [Defeat of target organs in arterial hypertension: prophylaxis, diagnosis and treatment: Methodical recommendations], Kyiv, 42 p.

A.N. Belovol, I.I. Topchii, A.N. Kirienko, V.P. Denisenko, D.A. Kirienko

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОСТОЯНИЯ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА, АКТИВНОСТИ PON1 И ЛИПИДНОГО СПЕКТРА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Исследовали изменения в системе перекисного окисления липидов и активности параоксоназы 1 у 80 больных диабетической нефропатией (ДН) III–IV степени по сравнению с больными гипертонической болезнью (ГБ), которые составили группу сравнения (15 человек). В группу контроля вошло 10 человек. Исследовали содержание липидов, состояние системы антиоксидантной защиты, активность параоксоназы 1. В процессе исследования установлено, что прогрессирование ДН сопровождается снижением активности параоксоназы 1, что указывает на ухудшение антиоксидантной защиты. Установлено, что возраст больного ДН является ещё одним фактором, который негативно влияет на состояние перекисных процессов. Дисфункция антиоксидантной системы у больных ДН требует разработки схем коррекции и, скорее всего, постоянного лечения антиоксидантными препаратами.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, липиды, гипертоническая болезнь, параоксоназа 1.

A.N. Belovol, I.I. Topchii, O.M. Kirienko, V.P. Denisenko, D.A. Kirienko

DETERMINATION STATE OF OXIDATIVE STRESS, PON1 ACTIVITY AND LIPID SPECTRUM IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHIES AND HYPERTENSION DISEASE

Changes in the system of lipid peroxidation and activity of paraoxonase 1 in 80 patients with diabetic nephropathy (DN) of III–IV stage were compared with patients with hypertensive disease (15 patients), control group – 10 people. The lipid content, the state of the antioxidant defense system, the activity of paraoxonase 1 were investigated. In the course of the study it was established that the progression of ND is accompanied by a decrease in the activity of paraoxonase 1, which indicates a worsening of the antioxidant defense. It is established that the age of the patient is one more factor that negatively affects the state of peroxide processes. Dysfunction of the antioxidant system in patients with ND requires the development of correction schemes and, most likely, a permanent treatment with antioxidant drugs.

Keywords: diabetic nephropathy, hypertension disease, paraoxonaza 1, lipids.

Надійшла до редакції 30.06.18

Контактна інформація

1. Біловол Олександр Миколайович – академік НАМН України, доктор медичних наук, професор кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету.

2. Топчий Іван Іванович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділу нефрології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків.

3. Кірієнко Олександр Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету.

Адреса: м. Харків, просп. Любові Малої, 2А, ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», кафедра клінічної фармакології та внутрішньої медицини ХНМУ.

Тел.: +380677596878.

E-mail: denisenko.vp@ukr.net.

4. Денисенко Віктор Петрович – доктор медичних наук, професор кафедри клінічної фармакології та внутрішньої медицини Харківського національного медичного університету.

5. Кірієнко Денис Олександрович – аспірант кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

УДК 616.12:616.366

*Л.М. Стрільчук**Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького***МЕХАНІЗМИ ХОЛЕЦИСТОКАРДІАЛЬНИХ ВЗАЄМОДІЙ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ)**

Оцінювали стан проблеми механізмів реалізації холецистокардіальних взаємодій. З цією метою провели огляд літератури та проаналізували результати обстежень 98 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), які підлягали аортокоронарному шунтуванню. Пацієнтів поділили на групи залежно від стану жовчного міхура. Частота фібриляції передсердь коливалася від $(7,7 \pm 7,4)\%$ (перегин тіла жовчного міхура) і $(7,7 \pm 5,2)\%$ (деформації шийки і холецистит) до $(50,0 \pm 15,8)\%$ при холелітіазі. Будь-які порушення ритму найчастіше спостерігались у пацієнтів з холелітіазом (34,6%) і у 2 рази рідше за умов сладжа (15,4%) і деформацій шийки міхура та з хронічним холециститом (18,5%). У всіх хворих розмір лівого передсердя перевищував норму: максимально – за умов перегину тіла жовчного міхура і холелітіазу (4,04 та 4,03 см), мінімально – за умов деформацій шийки міхура та холециститу (3,82 см). Прогресування ураження жовчного міхура асоціюється з артеріальною гіпертензією, яка діагностована в усіх обстежених пацієнтів з ІХС і перегинами тіла міхура, деформаціями шийки, холелітіазом та холецистектомією в анамнезі ($p < 0,05$ порівняно з інтактним міхуром і сладжем). В літературі описано істотну кореляцію між шириною жовчного міхура і діаметром правої коронарної артерії, що підтвердив власний аналіз. Однією з ланок, що пов'язує холелітіаз з коронарним атеросклерозом, вважають підвищення холестерину (ХС) крові. Вміст ХС крові обстежених хворих був максимальним за умов перегину тіла жовчного міхура і мінімальним при сладжі. Враховуючи дані літератури та дані власного дослідження, можна вважати, що у хворих з ураженнями жовчного міхура розвивається автономна вісцеро-вісцеральна кардіонейропатія, яка, розвиваючись одночасно з атеросклеротичним процесом, зумовлює більш виражене ураження коронарних артерій. Провідними механізмами цієї кардіонейропатії є рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації від жовчного міхура і вегетативна дисфункція, додатковими – потенціювання патологічним процесом жовчного міхура метаболічних порушень, системної запальної відповіді та окисного стресу.

Ключові слова: жовчний міхур, холецистокардіальний синдром, права коронарна артерія.

Вступ

Зміни роботи серця, викликані ураженнями жовчного міхура, відомі як холецистокардіальний синдром (ХКС), якому дотепер не приділяється належної уваги [1–3], оскільки з його основними проявами та наслідками зустрічаються окремо кардіологи, сімейні лікарі, терапевти та набагато частіше хірурги [3, 4]. Ця проблема, на думку автора [3], має три основних складових, серед яких мімікрія, що призводить до діагностичних помилок; співіснування й встановлення відносної ролі, яку відіграє кожний фактор;

вплив холелітіазу на перебіг коронарної хвороби. Клінічні прояви ХКС неспецифічні та дотепер чітко не встановлені, отже, можуть лишатися поза увагою клініцистів, а механізми, які пов'язують ураження жовчного міхура зі структурно-функціональними змінами серця, досі не систематизовані та недостатньо обґрунтовані [2, 3, 5], що зумовило актуальність і доцільність даного дослідження.

Мета дослідження – оцінка сучасного стану механізмів реалізації холецистокардіальних взаємодій за даними літератури.

© Л.М. Стрільчук, 2018

Матеріал і методи

Проведено огляд літератури в базі Pubmed і вітчизняних джерел за ключовими словами ХКС, жовчний міхур і серце, жовчний міхур і ішемічна хвороба серця (ІХС), холелітаз і серце, жовчнокам'яна хвороба і ІХС/стенокардія, сладж і серце. Проаналізовано результати передопераційного обстеження 98 пацієнтів з клінічно та інструментально верифікованим діагнозом ІХС (40% гострий інфаркт міокарда, 60% стенокардія), яким проведено аортокоронарне шунтування, з них 79% – чоловіки і 21% – жінки, середній вік (61,7±1,6) року, поділених на групи залежно від стану жовчного міхура (інтактний, n=29; сладж і холестероз, n=13; перегини тіла, n=13; деформації шийки й холецистит, n=27; холелітаз, n=11; холецистектомія в анамнезі, n=5). Групи не різнилися за віком і статтю, основним і супутнім діагнозами, тривалістю і характером лікування. Обстеження і лікування проведено відповідно до наказів МОЗ України від 03.07.06 № 436 та від 23.11.11 № 816 (Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія»; УКПМД «Ішемічна хвороба серця: стабільна стенокардія напруги. Первинна допомога»). Цифрові дані опрацьовані статистично з використанням програми Statistica 6.0 (Statsoft, США); кореляції оцінено за Спірменом і Пірсоном; за поріг ймовірності прийнято $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Провідним механізмом взаємодії жовчного міхура і серця можна вважати рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації. Незважаючи на те, що такі впливи на серце були чітко описані наприкінці ХІХ ст. (Н.П. Симановський [6], С.П. Боткін [7]), про них відомо мало, оскільки методи вивчення є переважно непрямими або експериментальними. Загалом робота серця, як і жовчного міхура, регулюється симпатичним і парасимпатичним відділами автономної нервової системи. Симпатична нервова система є активуючою, а парасимпатична, що представлена гілками *n. vagus*, пригнічувальною. Доведено, що у скороченні жовчного міхура беруть участь не лише гуморальні фактори, а й вагусна іннервація, зменшення активності якої може призводити до пригнічення скоротливої здатності [8]. Математична модель на основі експериментальних досліджень показала, що певна частота стимуляції вагуса приводить до збудження синусового вузла, клітинними механізмами чого є активація та інактивація

ацетилхолінзалежних калієвих каналів під час фази діастолічної деполяризації [9]. Особливостями дії цих відділів автономної нервової системи є те, що активність симпатичної частини зростає поступово, тоді як парасимпатичної – може раптово з'являтися, впливаючи навіть на одне скорочення, і так само раптово зникати, регулюючи частоту серцевих скорочень (ЧСС); ще складніші ефекти викликаються активацією обох відділів нервової системи [10]. Отже, рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації з жовчного міхура через зміни активності симпатичної та парасимпатичної нервової системи впливають на роботу серця, передусім на регуляцію серцевих скорочень. За власними даними, частота фібриляції передсердь, у тому числі пароксизмальної форми, у обстежених хворих варіює з 7,7% (перегин тіла жовчного міхура, деформації шийки та холецистит) до 50,0% ($p < 0,05$) при холелітазі, залишаючись доволі високою і після видалення міхура з приводу жовчнокам'яної хвороби (25,0%). Такі клінічні результати підтверджені аналізом електрокардіограм (ЕКГ) обстежених пацієнтів і після операції аортокоронарного шунтування, за яким будь-які порушення ритму найчастіше спостерігались у пацієнтів з холелітазом (34,6%), а у 2 рази рідше – за умов сладжа (15,4%) або деформацій шийки міхура та хронічного холециститу (18,5%).

Провідним симптомом ураження серця є біль, однак дотепер нейрофізіологічні механізми виникнення болю в серці остаточно не встановлені. Спінальні кардіальні аферентні волокна відповідають за типовий ангінальний біль через шляхи від спинного мозку до таламуса, гіпоталамуса та кори мозку (posterior dorsal insular cortex) [11, 12]. Ця спінальна нейротрансмісія здійснюється за участю субстанції Р, глютамату, рецепторів TRPV1 (transient receptor potential vanilloid-1), ядерного фактора каппа-б (NF-kb) [11]. Натомість вагусні кардіальні аферентні волокна відповідають за атипичний ангінальний біль і безбольову ішемію міокарда через ядра сонячного сплетіння, спінальні сегменти С1 – С2 та шляхи до амігдали [11]. Низхідні нервові шляхи від ядра *parva magnus* і моста можуть також модулювати та змінювати кардіальну ноціцепцію [11]. Крім впливу на ЧСС, вагусна активація більше призводить до вираженого зменшення швидкості релаксації лівого шлуночка, ніж впливає на його скорочення [13]. Процес сповільнення швидкості релаксації лі-

вого шлуночка (порушення ізоволюметричної релаксації) є першою фазою діастолічної дисфункції, а саме під час діастолі відбувається перфузія серцевого м'язу. За наявності діастолічної дисфункції серце забезпечує кровопостачання організму в спокої та під час фізичної напруги тільки за рахунок зростання тиску наповнення лівого шлуночка, яке запускає розвиток і систолічної недостатності. Непрямою ознакою діастолічної дисфункції вважається збільшення розмірів лівого передсердя (норма – до 3,6 см). За власними даними, у всіх хворих на ІХС, які підлягали аортокоронарному шунтуванню, розмір лівого передсердя перевищував норму з максимальними рівнями за умов перегину тіла жовчного міхура та холелітіазу (4,04 та 4,03 см) і мінімальними – за умов деформацій шийки міхура та холециститу (3,82 см). Причому за умов інтактного жовчного міхура розмір лівого передсердя корелював з розміром правого шлуночка ($r=0,52$; $p<0,05$), товщиною міжшлуночкової перегородки ($r=0,46$; $p<0,05$), задньої стінки лівого шлуночка ($r=0,42$; $p<0,05$), розміром лівого шлуночка у діастолу ($r=0,51$; $p<0,05$) та діаметром правої коронарної артерії ($r=0,59$; $p<0,05$). За умов складжа розмір лівого шлуночка істотно асоціювався з тривалістю перебування в стаціонарі ($r=0,62$; $p<0,05$), вмістом глюкози натще ($r=0,71$; $p<0,05$) і загальним фібриногеном ($r=0,61$; $p<0,05$). За умов перегину тіла жовчного міхура розмір лівого шлуночка корелював з ризиком оперативного втручання ($r=0,66$; $p<0,05$), кінцево-діастолічним розміром лівого шлуночка ($r=0,62$; $p<0,05$). У пацієнтів з деформаціями шийки жовчного міхура розмір лівого передсердя прямо асоціювався з віком ($r=0,48$; $p<0,05$), розмірами правого ($r=0,41$; $p<0,05$) та лівого ($r=0,43$; $p<0,05$) шлуночків, товщиною міжшлуночкової перегородки ($r=0,49$; $p<0,05$), діаметром висхідної аорти ($r=0,45$; $p<0,05$) та обернено з протромбіновим часом ($r=-0,45$; $p<0,05$). Однак у пацієнтів з холелітіазом і холецистектомією в анамнезі не було виявлено жодних істотних кореляцій розміру лівого передсердя з клінічними й лабораторно-інструментальними ознаками, хоча абсолютне значення його істотно перевищувало норму (4,03 та 3,98 см).

Для пояснення механізмів виникнення болю в серці за умов подразнення жовчного міхура або інших вісцеральних органів запропоновані центральна та периферійна теорії [14], однак обидві вони не досконалі. За

центральною провідною теорією, такий біль є проявом вісцero-вісцеральної гіпералгезії або перехресної чутливості вісцеральних органів (visceral organ cross-sensitization), яка здійснюється через вісцero-вісцеральні соматичні конвергентні нейрони [14, 15]. За клінічними та експериментальними дослідженнями, перехресна чутливість вісцеральних органів може бути поділена на торако-верхньоабдомінальну, до якої належить взаємодія серця і жовчного міхура, та тазово-нижньоабдомінальну [14]. Описано, що біль при біліарних ураженнях звичайно розповсюджується у ділянках, що відповідають 7-му–8-му грудним сегментам спинного мозку, хоча може поширюватись і на 5-й–6-й сегменти, а біль у серці – у 5-му–8-му шийних і 1-му–5-му грудних [3]. Саме 5-й спінальний грудний сегмент є спільним для жовчного міхура і серця та відповідає за інтерференцію [16]. Такий вісцеральний біль, що асоціюється з подразненням головним чином не вагусних, а спінальних аферентних шляхів, значно посилюється за умов запалення, тому збудження через нейрони у задніх рогах спинного мозку спіральнo-таламічних шляхів передається синаптично на вісцероконвергентні нейрони, які отримують додаткові аферентні сигнали зі шкіри й внутрішніх соматичних органів [11, 12], передусім жовчного міхура. Тобто реалізація взаємодії серця та жовчного міхура зумовлена змінами у центральній нервовій системі (ЦНС). Периферійна теорія перехресної чутливості вісцеральних органів пояснює виникнення болю без участі ЦНС подразненням дихотомних волокон – сенсорних закінчень окремих нейронів, що іннервують дві різні тканини – серце і жовчний міхур. Такі дихотомні волокна описані у *n. splanchnicus* [14]. Аплікація брадикініну на жовчний міхур в експерименті підвищувала кардіоваскулярну відповідь у вигляді тахікардії, збільшення артеріального тиску, тиску в лівому шлуночку зі зменшенням його рухомості [17], що було підтверджено і клінічно [18].

Ще одним механізмом реалізації холецистокардіальних взаємодій виступає зміна коронарного кровоплину. Так, експериментальні дослідження показали, що за умов розтягнення жовчного міхура чи біліарних шляхів або інших подразнень механорецепторів стінки жовчного міхура спостерігається сповільнення коронарного кровоплину [5, 19] і рефлекторний коронарний вазоспазм через еферентні симпатичні механізми й α -адренорецептори коронарних судин і аферентні вагусні

волокна чи волокна *n. splanchnicus* [14, 20], що викликає також збільшення ЧСС і зростання артеріального тиску [20]. За власними даними, прогресування ураження жовчного міхура асоціюється з артеріальною гіпертензією, яка діагностована у всіх обстежених пацієнтів з ІХС і перегинами тіла міхура, деформаціями шийки, холелітіазом та холецистектомією в анамнезі ($p < 0,05$ порівняно з інтактним міхуром і сладжем).

Крім того, розтягнення жовчного міхура асоціювалось з активністю запалення в судинах, у тому числі й коронарних [21]: була продемонстрована істотна кореляція ($p < 0,001$) між шириною жовчного міхура і діаметром правої коронарної артерії [21, 22]. За власним кореляційним аналізом, стан жовчного міхура прямо корелював зі ступенем стенозу правої коронарної артерії ($r = 0,27$; $p < 0,05$). Отже, для холецистокардіальних зв'язків особливе значення має саме права коронарна артерія, тому ми звернули увагу на її кореляції з вивченими параметрами. Виявилось, що у пацієнтів з інтактним жовчним міхуром ступінь ураження правої коронарної артерії був прямо пропорційним ураженню огинаючої коронарної артерії ($r = 0,63$; $p < 0,05$), розміру лівого передсердя ($r = 0,59$; $p < 0,05$), зростання якого вказує на діастолічну дисфункцію, та гематокриту ($r = 0,64$, $p < 0,05$), що свідчить про згущення крові паралельно прогресуванню стенозу правої коронарної артерії. За умов сладжа і холестерозу жовчного міхура ступінь стенозу правої коронарної артерії корелював лише з вмістом сечовини сироватки ($r = -0,79$; $p < 0,05$). У пацієнтів з перегином тіла міхура ураження правої коронарної артерії не корелювало з жодними вивченими параметрами, натомість у групі з деформаціями шийки міхура та хронічним холециститом ступінь стенозу цієї судини асоціювався з маркерами зсідання та запалення – протромбіновим індексом ($r = 0,44$; $p < 0,05$) і загальним фібриногеном ($r = -0,42$; $p < 0,05$). За умов холелітіазу жовчного міхура ступінь ураження правої коронарної артерії був обернено пропорційним вмісту β -ліпопротеїдів ($r = -0,73$; $p < 0,05$) і сечовини сироватки ($r = -0,82$; $p < 0,05$). У пацієнтів з оперативно видаленим жовчним міхуром внаслідок холелітіазу ступінь ураження правої коронарної артерії прямо корелював з вмістом загального ХС ($r = 0,96$; $p < 0,05$) та обернено – з протромбіновим часом ($r = -0,98$; $p < 0,05$) і гематокритом ($r = -0,97$; $p < 0,05$).

Однак описані вищі нервові механізми повністю не пояснюють холецистокардіальні

зв'язки. Наприклад, запропонована для діагностики холецистокардіального синдрому позитивна проба з гангліоблокатором загалом підтверджує вісцero-вісцеральний механізм появи синдрому, однак вона має лише тимчасовий ефект, що дало підстави передбачати інші механізми виникнення холецистокардіального синдрому, серед яких названі інтоксикація, порушення метаболізму, біліарна гіпертензія [23]. До них також можна віднести потенціювання порушень ліпідного спектра, активацію запалення та окисного стресу.

Однією з ланок, що пов'язують холелітіаз з коронарним атеросклерозом, вважають підвищення ХС крові [24]. Описано підвищення ХС і зростання вмісту ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) за умов холелітіазу [25], хоча більшість досліджень не показали тотожності змін ліпідного профілю при цих нозологіях. Спостереження за хворими на ІХС із некалькульозним холециститом виявило спільні патогенетичні моменти: атерогенна дисліпідемія та зниження холатоутворювальної функції печінки з підвищенням холестерину жовчі, зменшенням вмісту холевой кислоти і холатохолестеринового коефіцієнта, що зумовлює літогенні властивості жовчі [26]. За власними даними, вміст ХС крові і β -ліпопротеїдів був максимальним за умов перегину тіла жовчного міхура і мінімальним при сладжі: ($5,21 \pm 0,23$) проти ($4,57 \pm 0,17$) ммоль/л та ($52,38 \pm 3,70$) проти ($40,46 \pm 1,90$) Од відповідно, обидва $p < 0,05$, а при холелітіазі та холецистектомії в анамнезі наближався до максимального, однак різниця не досягла рівня достовірності. Якщо за умов інтактного жовчного міхура та сладжа не було виявлено істотних кореляцій рівнів ХС та β -ліпопротеїдів з вивченими параметрами, то за умов перегину тіла жовчного міхура ХС та β -ліпопротеїди корелювали з гематокритом ($r = -0,64$; $p < 0,05$ і $r = -0,63$; $p < 0,05$) і загальним фібриногеном ($r = 0,71$; $p < 0,05$ і $r = 0,69$; $p < 0,05$), за умов деформацій шийки – з глюкозою крові натще (ХС $r = 0,46$; $p < 0,05$), при холелітіазі – з віком пацієнтів (ХС $r = 0,62$; $p < 0,05$) та фракцією викиду (ХС $r = 0,69$; $p < 0,05$, β -ліпопротеїди $r = 0,59$; $p < 0,05$), у осіб з холецистектомією в анамнезі – з розміром лівого шлуночка в діастолу ($r = 0,93$; $p < 0,05$), ступенем стенозу огинаючої ($r = 0,98$; $p < 0,05$) та правої ($r = 0,97$; $p < 0,05$) коронарних артерій.

Ще менш відомо про патогенетичну роль порушень вуглеводного обміну, хоча за умов поєданого перебігу уражень серця і жовчно-

го міхура спільним фактором ризику вважається цукровий діабет із гіперінсулінемією та інсулінорезистентністю. За власними даними, хоча за частотою виявлення супутнього цукрового діабету пацієнти з ІХС і різним станом жовчного міхура не різнилися, максимальний вміст глюкози натще був встановлений за умов деформацій шийки жовчного міхура ($6,30 \pm 0,69$) ммоль/л, $p < 0,05$, порівняно з групою з перегином тіла. За кореляційним аналізом, за умов інтактного жовчного міхура глюкоза крові корелювала з ЧСС ($r = 0,54$; $p < 0,05$), за умов перегину тіла жовчного міхура – з аланінамінотрансферазою (АлАТ) ($r = -0,65$; $p < 0,05$), за умов деформацій шийки – за загальним ХС ($r = 0,46$; $p < 0,05$), а у хворих з холецистектомією в анамнезі – зі швидкістю осідання еритроцитів ($r = 0,93$; $p < 0,05$) і білірубіном крові ($r = -0,90$, $p < 0,05$).

Інші дослідження вказують на патогенетичну роль запалення, яке відбувається зі збільшенням рівня тропонінів I, T, однак механізми вивільнення тропонінів та їх рівні за умов хвороб жовчного міхура на сьогодні точно не встановлені [5, 27]. Описано випадки підвищення тропонінів I, T у хворих на гострий холецистит, що за умов одночасної появи будь-яких ЕКГ-змін може бути підґрунтям діагностичних помилок [5, 27]. Обстежені нами пацієнти з різним станом жовчного міхура за рутинними гострофазовими показниками характеризувались різними змінами. Лейкоцитоз спостерігався у пацієнтів з каменями жовчного міхура ($p < 0,05$ порівняно з деформаціями шийки та хронічним холециститом), збільшення ШОЕ – за умов каменів, деформацій шийки та сладжа ($p < 0,05$ порівняно з перегином тіла жовчного міхура), зростання загального фібриногену – при холецистектомії в анамнезі та перегині тіла жовчного міхура ($p < 0,05$ порівняно з інтактним жовчним міхуром). За умов інтактного міхура жодних кореляцій гострофазових показників не виявлено. За умов сладжа загальний фібриноген корелював з розміром лівого передсердя ($r = 0,61$; $p < 0,05$) і АлАТ ($r = 0,72$; $p < 0,05$), за умов перегину тіла – з ХС ($r = 0,71$; $p < 0,05$), β -ліпопротеїдами ($r = 0,69$; $p < 0,05$), гематокритом ($r = -0,70$;

$p < 0,05$), за умов деформацій шийки жовчного міхура – зі ступенем стенозу правої коронарної артерії ($r = -0,42$; $p < 0,05$), лейкоцитозом крові та ШОЕ, у пацієнтів з холецистектомією в анамнезі – з товщиною міжшлуночкової перегородки ($r = 0,936$; $p < 0,05$) та лейкоцитозом крові.

Одним із ймовірних механізмів холецистокардіальних взаємодій можна вважати також окисний стрес. Зсуви показників перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту у хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ІХС, які характеризувалися зростанням у сироватці крові кінцевих (малоновий діальдегід) і проміжних (дієнові кон'югати) продуктів перекисного окиснення ліпідів і низькою активністю антиоксидантного захисту (зменшення вмісту каталази і супероксиддисмутази), свідчили про активацію ліпопероксидації біомембран [28]. Також описано пригнічення активності системи інтерферону [29] за умов коронарної хвороби та уражень жовчного міхура, однак дані є фрагментарними.

Висновки

Враховуючи дані літератури та власні клінічні дослідження, можна вважати, що у хворих з ураженнями жовчного міхура розвивається автономна вісцеро-вісцеральна кардіонейропатія одночасно з атеросклеротичним процесом, що зумовлює більш виражене ураження коронарних артерій, зокрема правої. Провідними механізмами є рефлекторні впливи аферентної патологічної імпульсації від жовчного міхура та вегетативна дисфункція з симпатикотонією та/чи ваготонією. Додатковими механізмами є потенціювання патологічним процесом жовчного міхура метаболічних порушень (передусім ліпідного спектра), системної запальної відповіді та окисного стресу.

Перспективність дослідження полягає у виявленні зв'язків жовчного міхура й серця, які можна застосовувати в діагностично-лікувальному процесі. Наприклад, при лікуванні серцево-судинних хвороб слід ліквідувати запалення в жовчному міхурі, яке може негативно впливати на метаболічний та оксидативний фон.

Література

1. Губергриц Н.Б. Холецистокардіальний синдром / Н.Б. Губергриц // Мистецтво лікування. Електронний ресурс: <http://m-l.com.ua/?aid=1007#>.
2. Gallbladder gallstone disease is associated with newly diagnosed coronary artery atherosclerotic disease: A Cross-Sectional Study / Zhao-Yan Jiang, Xia Sheng, Chen-Ying Xu et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 9. – e75400. – DOI: 10.1371/journal.pone.0075400

3. *Patterson H.A.* The association of gallstones and heart disease / H.A. Patterson // *Ann. Surg.* – 1954. – Vol. 139. – P. 683–689.
4. *Габибов Р.М.О.* Алгоритм диагностики и выбора метода лечения холецистокардиального синдрома у лиц пожилого и старческого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук, спец.: хирургия / Р.М.О. Габибов. – Москва, 2012. – 24 с.
5. *Demarchi M.S.* Electrocardiographic changes and false-positive troponin I in a patient with acute cholecystitis / M.S. Demarchi, L. Regusci, F. Fasolini // *Case Rep. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 410–414.
6. *Симановский Н.П.* К вопросу о влиянии раздражений чувствительных нервов на отправление и питание сердца: диссертация ... докт. мед. наук / Н.П. Симановский. – СПб., 1881. – 328 с.
7. *Боткин С.П.* Клинические лекции / С.П. Боткин. – СПб., 1891.
8. *Magee D.F.* Vagal control of gall-bladder contraction / D.F. Magee, S. Naruse, A. Papt // *J. Physiol.* – 1984. – Vol. 355. – P. 65–70.
9. *Dexter F.* Mathematical model of the changes in heart rate elicited by vagal stimulation / F. Dexter, M.N. Levy, Y. Rudy // *Circ. Res.* – 1989. – Vol. 65. – P. 1330–1339. – Режим доступа: <http://circres.ahajournals.org/content/65/5/1330>.
10. *Levy M.N.* Neural control of cardiac function / M.N. Levy // *Baillieres Clin. Neurol.* – 1997. – Vol. 6, № 2. – P. 227–244.
11. *Foreman R.D.* Mechanisms of cardiac pain / R.D. Foreman, K.M. Garrett, R.W. Blair // *Compr. Physiol.* – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 929–960. – DOI: 10.1002/cphy.c140032
12. *Janig W.* Neurobiology of visceral pain. Article in German / W. Janig // *Schmerz.* – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 233–251. – DOI: 10.1007/s00482-014-1402-x.
13. *Henning R.J.* Vagal stimulation decreases rate of left ventricular relaxation / R.J. Henning, J. Cheng, M.N. Levy // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 256, № 2. – P. H428–H433.
14. *Brumovsky P.R.* Visceral organ cross-sensitization – an integrated perspective / P.R. Brumovsky, G.F. Gebhart // *Auton. Neurosci.* – 2010. – Vol. 153, № 1–2. – P. 106–110.
15. Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models / M.A. Giamberardino, R. Costantini, G. Affaitati et al. // *Pain.* – 2010. – Vol. 51, № 2. – P. 307–322. – DOI: 10.1016/j.pain.2010.06.023.
16. Cholecysto-cardiac link / S. Haleem, M.M. Ansari, T.Z. Khan, M.H. Beg // *Indian J. Med. Res.* – 1991. – Vol. 94. – P. 47–49.
17. Inhibitory effect of electroacupuncture on the cardiovascular response evoked by applying bradykinin on the gallbladder. [Article in Chinese] / D.M. Chao, L.L. Shen, Y.X. Cao, P. Li // *Sheng. Li Xue Bao.* – 1999. – Vol. 51, № 2. – P. 175–180.
18. *Del Regno F.* Stenocardia caused by gallbladder disease. Physiopathological and clinical findings. [Article in Italian] / F. Del Regno, V. Del Grosso // *Minerva Med.* – 1976. – Vol. 67, № 63. – P. 4203–4214.
19. *Ordway G.A.* Cardiovascular reflexes arising from the gallbladder of the cat. Effects of capsaicin, bradykinin, and distension / G.A. Ordway, J.C. Longhurst // *Circ Res.* – 1983. – Vol. 52. – P. 26–35.
20. Reflex coronary vasoconstriction caused by gallbladder distension in anesthetized pigs / G. Vacca, A. Battaglia, E. Grossini et al. // *Circulation.* – 1996. – Vol. 94. – P. 2201–2209.
21. Relationship between gallbladder distension and lipid profiles in Kawasaki disease / K.-W. Kim, H.Y. Kim, J.-K. Chun et al. // *Korean Circ. J.* – 2010. – Vol. 40. – P. 137–140.
22. Laparoscopic cholecystectomy delayed by complicated myocardial infarction with papillary muscle rupture, and performed after unique complex mitral repair / M. Bitner, R. Jaszewski, S. Jander, M. Maciejewski // *Wideochir. Inne. Tech. Maloinwazyjne.* – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 170–173. – DOI: 10.5114/wiitm.2011.32823.
23. *Кремер С.В.* Диагностика и тактика ведения пациентов при абдоминально-кардиальном синдроме: автореф. дис. ... канд. мед. наук; спец. : внутренние болезни / С.В. Кремер. – Иваново, 1999. – 22 с.
24. *Dickerman J.L.* Gallbladder disease and coronary artery disease: is there a link? / J.L. Dickerman // *J. Am. Osteopath. Assoc.* – 1991. – Vol. 91, № 4. – P. 359–361.
25. Halldestam I. Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample / I. Halldestam, E. Kullman, K. Borch // *Br. J. Surg.* – 2009. – Vol. 96, № 11. – P. 1315–1322/

26. Іванова Л.М. Спільні патогенетичні фактори ішемічної хвороби серця та хронічного некалькульозного холециститу / Л.М. Іванова, К.М. Компанієць, К.К. Налапко // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Проблеми атеросклерозу як системної патології». – Харків, 2014. – С. 58.

27. Raised troponin T in acute cholecystitis / D.J. Fox, C. Grimm, N.P. Curzen // J. R. Soc. Med. – 2004. – Vol. 97, № 4. – P. 179.

28. Компанієць К.М. Ефективність застосування препаратів розторопши плямистої в лікуванні хворих на хронічний некалькульозний холецистит у сполученні з ішемічною хворобою серця / К.М. Компанієць, Л.М. Іванова // Фітотерапія. Часопис. – 2014. – № 4. – С. 15–17.

29. Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: amorphologic, immunohistochemical and biochemical study / E. Arbustini, M. Grasso, M. Diegoli et al. // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 68, № 7. – P. 36B–50B.

References

1. Gubergrits N.B. Kholetsystokardialnyi sindrom [Cholecystocardial syndrome]. *Mystetstvo likuvannya – Art of treatment*. Electronic version. Retrieved from: <http://m-l.com.ua/?aid=1007#> [in Russian].

2. Jiang Z., Sheng X., Xu C.-Y., Li W.-W., Chang X.-X., Sun L.-Y. et al. (2013). Gallbladder gallstone disease is associated with newly diagnosed coronary artery atherosclerotic disease: A Cross-Sectional Study. *PLoS One*, vol. 8, № 9. e75400. DOI: 10.1371/journal.pone.0075400

3. Patterson H.A. (1954). The association of gallstones and heart disease. *Ann. Surg.*, vol. 139, pp. 683–689.

4. Gabibov R. M. O. (2012). *Algoritm diagnostiki i vybora metoda lecheniya kholetsystokardialnogo sindroma u lits pozhilogo i starcheskogo vozrasta: avtoref. dis. kand. med. nauk* [Algorithm of diagnosis and choice of treatment of cholecystocardial syndrome in people of elder age: extended abstract of candidate's thesis]. Moscow, 24 p. [in Russian].

5. Demarchi M.S., Regusci L., Fasolini F. (2012). Electrocardiographic changes and false-positive troponin I in a patient with acute cholecystitis. *Case Rep. Gastroenterol.*, vol. 6, № 2, pp. 410–414.

6. Simanovskij N.P. (1881) *K voprosu o vliyani razdrashenij chuvstvitelnyh nervov na otpravlenie i pitanie serdca: dissertatsiya dokt. med. nauk* [To the problem of influence of sensory nerves irritation onto heart nourishment: doctor's thesis]. Saint-Petersburg, 328 p. [in Russian].

7. Botkin S.P. (1891). *Klinicheskie leksii* [Clinical lectures]. Saint-Petersburg [in Russian].

8. Magee D.F., Naruse S., Papt A. (1984). Vagal control of gall-bladder contraction. *J. Physiol.*, vol. 355. – P. 65–70.

9. Dexter F., Levy M.N., Rudy Y. (1989). Mathematical model of the changes in heart rate elicited by vagal stimulation. *Circ. Res.*, vol. 65, pp. 1330–1339.

10. Levy M.N. (1997). Neural control of cardiac function. *Baillieres Clin. Neurol.*, vol. 6, № 2, pp. 227–244.

1. Foreman R.D., Garrett K.M., Blair R.W. (2015). Mechanisms of cardiac pain. *Compr. Physiol.*, vol. 5, № 2, pp 929–960. DOI: 10.1002/cphy.c140032

12. Janig W. (2014). Neurobiology of visceral pain. *Schmerz.*, vol. 28, № 3, pp. 233–251. DOI: 10.1007/s00482-014-1402-x. [in German].

13. Henning R.J., Cheng J., Levy M.N. (1989). Vagal stimulation decreases rate of left ventricular relaxation. *Am. J. Physiol.*, vol. 256, № 2, pp. H428–H433.

14. Brumovsky P.R., Gebhart G.F. (2010). Visceral organ cross-sensitization – an integrated perspective. *Auton. Neurosci.*, vol. 153, № 1–2, pp. 106–110.

15. Giamberardino M.A., Costantini R., Affaitati G., Fabricio A., Lapenna D., Tafuri E. et al. (2010). Viscero-visceral hyperalgesia: characterization in different clinical models. *Pain*, vol. 51, № 2, pp. 307–322. DOI: 10.1016/j.pain.2010.06.023.

16. Haleem S., Ansari M.M., Khan T.Z., Beg M.H. (1991). Cholecystocardiac link. *Indian J. Med. Res.*, vol. 94, pp. 47–49.

17. Chao D.M., Shen L.L., Cao Y.X., Li P. (1999) Inhibitory effect of electroacupuncture on the cardiovascular response evoked by applying bradykinin on the gallbladder. *Sheng. Li Xue Bao*, vol. 51, № 2, pp. 175–180 [in Chinese].

18. Del Regno F., Del Grosso V. (1976). Stenocardia caused by gallbladder disease. Physiopathological and clinical findings. *Minerva Med.*, vol. 67, № 63, pp. 4203–4214 [in Italian].
19. Ordway G.A., Longhurst J.C. (1983). Cardiovascular reflexes arising from the gallbladder of the cat. Effects of capsaicin, bradykinin, and distension. *Circ Res.*, vol. 52, pp. 26–35.
20. Vacca G., Battaglia A., Grossini E. et al. (1996). Reflex coronary vasoconstriction caused by gallbladder distension in anesthetized pigs. *Circulation*, vol. 94, pp. 2201–2209.
21. Kim K.-W., Kim H.Y., Chun J.-K., Cha B.H., Namgoong M.K., Kwon W. et al. (2010). Relationship between gallbladder distension and lipid profiles in Kawasaki disease. *Korean Circ. J.*, vol. 40, pp. 137–140.
22. Bitner M., Jaszewski R., Jander S., Maciejewski M. (2013). Laparoscopic cholecystectomy delayed by complicated myocardial infarction with papillary muscle rupture, and performed after unique complex mitral repair. *Wideochir. Inne. Tech. Maloinwazyjne*, vol. 8, № 2, pp. 170–173. DOI: 10.5114/wiitm.2011.32823.
23. Kremer S.V. (1999). *Diagnostika i taktika vedeniya patsientov pri abdominalno-kardialnom sindrome: avtoref. kand. med. nauk [Diagnostics and management of patients with abdominal-cardiac syndrome: extended abstract of candidate's thesis]*. Ivanovo, 22 p. [in Russian].
24. Dickerman J.L. (1991). Gallbladder disease and coronary artery disease: is there a link? *J. Am. Osteopath. Assoc.*, vol. 91, № 4, pp. 359–361.
25. Halldestam I., Kullman E., Borch K. (2009). Incidence of and potential risk factors for gallstone disease in a general population sample. *Br. J. Surg.*, vol. 96, № 11, pp. 1315–1322.
26. Ivanova L.M., Kompaniets K.M., Nalapko K.K. (2014). *Spilni patogenetychni factory ishemichnoji khvoroby sercy ta chronichnogo nekalkuljoznogo kholecystytu [Common pathogenetic factors of ischemic heart disease and chronic non-calculous cholecystitis]*. Proceedings of scientific-practical conference with international part «Problems of atherosclerosis as systemic pathology». Kharkiv, p. 58 [in Ukrainian].
27. Fox D.J., Grimm C., Curzen N.P. (2004). Raised troponin T in acute cholecystitis. *J. R. Soc. Med.*, vol. 97, № 4, pp. 179.
28. Kompaniets K.M., Ivanova L.M. (2014). Efektyvnist zastosuvannya preparativ roztoropshi plyamystoji v likuvanni khvorykh na khronichnyj nekalkuljoznyj kholetsystyt u spoluchenni z ishemichnoyu khvoroboyu sercy [Effectiveness of usage of *Sylibum marianum* preparations in treatment of patients with chronic non-calculous cholecystitis together with ischemic heart disease]. *Fitoterapiya – Phytotherapy*, № 4, pp. 15–17 [in Ukrainian].
29. Arbustini E., Grasso M., Diegoli M. et al. (2006). Coronary atherosclerotic plaques with and without thrombus in ischemic heart syndromes: amorphologic, immunohistochemical and biochemical study. *Am. J. Cardiol.*, vol. 68, № 7, pp. 36B–50B.

Л.Н. Стрільчук

МЕХАНИЗМЫ ХОЛЕЦИСТОКАРДИАЛЬНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Оценивали состояние механизмов реализации холецистокардиальных взаимодействий. С этой целью выполнили обзор литературы и проанализировали результаты обследования 98 пациентов с ишемической болезнью сердца, которые подлежали аортокоронарному шунтированию. Пациенты были поделены на группы в зависимости от состояния жёлчного пузыря (интактный; сладж и холестероз; перегибы тела; деформации шейки и холецистит; холелитиаз; холецистэктомия в анамнезе). Частота фибрилляции предсердий колебалась от (7,7±7,4)% (перегиб тела жёлчного пузыря) и (7,7±5,2)% (деформации шейки и холецистит) до (50,0±15,8)% при холелитиазе. Любые нарушения ритма наиболее часто наблюдались у пациентов с холелитиазом (34,6%), в 2 раза реже в случае сладжа (15,4%) и деформаций шейки пузыря и при хроническом холецистите (18,5%). У всех больных размер левого предсердия превышал норму: максимально – в условиях перегиба тела жёлчного пузыря и холелитиаза (4,04 и 4,03 см), минимально – в случае деформаций шейки пузыря и холецистита (3,82 см). Прогрессирование поражения жёлчного пузыря ассоциируется с артериальной гипертензией, которая была диагностирована у всех обследованных пациентов с ишемической болезнью сердца и перегибами тела пузыря, деформациями шейки, холелитиазом и холецистэктомией в анамнезе. В литературе описана достоверная корреляция между шириной жёлчного пузыря и диаметром правой коронарной артерии, что подтвердил собственный анализ. Одним из звеньев, связывающих холелитиаз с коронарным атеросклерозом, считают повышение холестерина крови. Содержание холестерина крови обследованных больных было максимальным в случае перегиба тела жёлчного пузыря и минимальным при сладже (оба $p < 0,05$). Учитывая данные

литературы и данные собственных исследований, можно считать, что у больных с поражением жёлчного пузыря развивается автономная висцеро-висцеральная кардионейропатия, которая, развиваясь одновременно с атеросклеротическим процессом, обуславливает более выраженное поражение коронарных артерий. Ведущими механизмами кардионейропатии являются рефлекторные влияния афферентной патологической импульсации от жёлчного пузыря и вегетативная дисфункция; дополнительными – потенцирование патологическим процессом жёлчного пузыря метаболических нарушений, системного воспалительного ответа и оксидативного стресса.

Ключевые слова: жёлчный пузырь, холецистокардиальный синдром, правая коронарная артерия.

L.M. Strilchuk

MECHANISMS OF CHOLECYSTOCARDIAL INTERACTIONS (LITERATURE REVIEW AND OWN INVESTIGATIONS)

The aim of our investigation was to estimate the modern condition of problem cholecystocardial interrelations' mechanisms. We organized the literature review and analyzed data of 98 patients with ischemic heart disease (IHD), which underwent coronary bypass surgery. Patients were divided into two groups in dependence of GB condition (intact; sludge and cholesterosis; bent GB body; neck deformations and cholecystitis; cholelithiasis; cholecystectomy in past). According to our results, prevalence of atrial fibrillation varied from (7.7±7.4)% (bent GB body) and (7.7±5.2)% (neck deformations and cholecystitis) to (50.0±15.8)% in cholelithiasis. Any rhythm disorders were the most often seen in patients with cholelithiasis (34.6%), twice more rarely – in patients with sludge (15.4%) and GB neck deformations together with chronic cholecystitis (18.5%). In all patients left atrium size was bigger than normal values: the biggest – in case of bent GB body and cholelithiasis (4.04 and 4.03 cm), minimally – in case of GB neck deformations and cholecystitis (3.82 cm). Progress of GB disorders is associated with arterial hypertension, which was diagnosed in all patients with IHD and bent GB body, GB neck deformation, cholelithiasis and past cholecystectomy. In literature we found description of significant correlation between GB width and right coronary artery diameter, which was proven by own data. One of the links which unite cholelithiasis and coronary atherosclerosis is blood cholesterol (Ch) increase. Ch concentration was maximal in case of bent GB body and minimal in patients with sludge. Taking into account literature data and own investigation, it can be stated that in patients with GB disorders takes place autonomous viscerovisceral cardioneuropathy, which progresses simultaneously with atherosclerosis and leads to more significant problems in coronary arteries. Leading mechanisms of it include reflectory influences of afferent pathologic impulsation from GB and autonomous nervous system dysfunction. Additional mechanisms comprise stimulation of metabolic disorders, inflammatory response and oxidative stress by GB pathology.

Keywords: gallbladder, cholecystocardial syndrome, right coronary artery.

Надійшла до редакції 21.05.18

Контактна інформація

Стрільчук Лариса Миколаївна – кандидат медичних наук, асистент кафедри терапії № 1 та медичної діагностики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Адреса: Україна, 79044, м. Львів, вул. Сахарова 56/33.

Тел.: +380987067753.

Електронна адреса: larysa.stril4uk@ukr.net.

УДК 616.379-008.64-06:616.61

І.І. Топчій, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська, Т.Д. Щербань, Ю.С. Якименко

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», м. Харків

СТАН ФУНКЦІОНАЛЬНОГО НИРКОВОГО РЕЗЕРВУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-го ТИПУ

Результати дослідження показали, що в 46,8% хворих на ЦД 2-го типу без клінічних ознак нефропатії виявляється виснаження функціонального ниркового резерву (ФНР) при проведенні проби з амінокислотою стимуляцією. При цьому виснаження ФНР асоціюється з високим базальним рівнем швидкості клубочкової фільтрації та більш тривалим перебігом захворювання у порівнянні з пацієнтами зі збереженим ФНР. Виснаження ФНР супроводжується зростанням вмісту медіаторів запалення та фіброзу, зокрема моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1-го типу та інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, в плазмі крові хворих, що вказує на безумовну участь даних агентів у механізмах формування діабетичного ураження нирок.

Ключові слова: цукровий діабет, функціональний нирковий резерв, запалення, фіброз.

Вступ

Незважаючи на значні досягнення в діагностиці і лікування цукрового діабету (ЦД), хронічні ускладнення даного захворювання, як і раніше, залишаються ключовою проблемою терапії [1, 2]. Одним із найбільш небезпечних ускладнень ЦД є діабетична нефропатія. Небезпека цього ускладнення полягає в тому, що, розвиваючись досить повільно і поступово, діабетичне ураження нирок довгий час залишається непоміченим, оскільки на перших порах не викликає у хворого відчуття дискомфорту. Однак саме перші безсимптомні етапи захворювання можуть бути зворотними при своєчасних профілактичних заходах, а поява клінічних ознак хвороби, зокрема протеїнурії та гіперазотемії, свідчить вже про безповоротність процесу. Саме тому так важливо для подальшого прогнозу захворювання діагностувати діабетичну нефропатію на ранній доклінічній стадії її розвитку [3].

Одним з основних механізмів розвитку і прогресування ДН вважають внутрішньоклубочкову гіпертензію, яка є провідним гемодинамічним фактором прогресування діабетичної нефропатії. Відзначено, що у пацієнтів з гіперфільтрацією в 3 рази зростає ризик розвитку мікроальбумінурії (МАУ) в порівнянні з пацієнтами з нормальним рівнем клубочкової фільтрації [4]. Одним з найбільш інформативних показників, що характеризують стан

внутрішньоклубочкової гемодинаміки, є функціональний нирковий резерв (ФНР). Абсолютні і відносні величини ФНР є дуже важливими діагностичними і прогностичними критеріями функціонального стану нирок у людини, у тому числі при виявленні латентних форм ниркової недостатності різного генезу, при моніторингу діяльності донорської нирки, при діагностиці ренальних дисфункцій імунного і токсичного генезу [5, 6].

ФНР визначається як різниця між максимальною (стимульованою) і базальною величинами клубочкової фільтрації [5, 7]. ФНР відображає спроможність нирок підвищувати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у відповідь на різні навантаження (білкові, амінокислотні, дофамінові, сольові). Парадоксальне зниження або відсутність ФНР при стимуляції згаданими агентами вказує на виснаження резерву нирок [7, 8]. Зниження чи відсутність ФНР, на думку більшості дослідників, є клінічним маркером гіперфільтрації в діючих нефронах. Таке порушення часто виявляється при хронічній нирковій недостатності, артеріальній гіпертензії, хронічному гломерулонефриті, у осіб з єдиною ниркою [7–9]. У той же час даних про стан ФНР у хворих на ЦД недостатньо.

Не викликає сумніву принципова роль моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1-го типу (MCP-1) та інгібітора активатора плаз-

міногену 1-го типу (РАІ-1) як ключових медіаторів запалення і фіброзу у формуванні діабетичного ураження нирок [7, 10]. Підвищені рівні РАІ-1 і МСР-1 відзначаються при інсулінорезистентних станах, асоційованих з гіпертензією і діабетом [10]. Дослідження даних маркерів при патології нирок дозволяє визначити їхню ключову роль у реакціях запалення, фіброзу й прогресування ренальної дисфункції. Однак дані щодо вмісту агентів у крові хворих на ЦД в залежності від стану ФНР в літературі практично відсутні.

Метою роботи було дослідження стану ФНР у хворих на ЦД 2-го типу з урахуванням основних клініко-лабораторних показників і вмісту маркерів запалення й фіброзу.

Матеріал і методи

Обстежено 62 хворих на ЦД 2-го типу з нормальною або підвищеною ШКФ та без протеїнурії. Серед обстежених було 28 чоловіків і 34 жінки, середній вік пацієнтів – (52,3±2,6) року. Контрольну групу склали 10 здорових осіб.

Лабораторні дослідження включали клінічні аналізи крові й сечі, визначення мікроальбумінурії, ліпідного спектра, рівнів загального білка та глюкози крові, а також вмісту креатиніну і сечовини в крові. Стан компенсації ЦД оцінювали за концентрацією глікозованого гемоглобіну HbA1c. Усім обстеженим була проведена проба з білковим навантаженням L-формами амінокислот (препарат «Інфезол»). Препарат вводили внутрішньовенно крапельно з розрахунку 5 мл розчину на 1 кг тіла хворого впродовж 60 хв. ФНР визначали як ступінь збільшення базальної ШКФ після навантаження. При цьому базальну та стимульовану ШКФ розраховували за формулою Кокрофта–Голта [2]. Стандартна формула MDRD нами не використовувалась, тому що згідно літературним даним вона не є надійною у пацієнтів з нормальною та підвищеною ШКФ, оскільки не дозволяє розпізнати гіперфільтрацію.

Підрахунок ФНР проводили за формулою

$$\text{ФНР} = \frac{\text{ШКФ}_2 - \text{ШКФ}_1}{\text{ШКФ}_1} \cdot 100\%,$$

де ШКФ₁ – базальна (вихідна) величина,

ШКФ₂ – величина після проведення проби.

ФНР визначали як ступінь збільшення ШКФ після стимуляції білком. Результати оцінювали у відсотках (%). При значенні ФНР більше 10% даний показник характеризували як збережений. Якщо значення ФНР було

менш ніж 10%, резерв розцінювали як знижений або виснажений.

Рівні МСР-1 і РАІ-1 визначали методом імуноферментного аналізу. Для визначення концентрації МСР-1 використовували тест-систему виробництва INVITROGEN (США), концентрації РАІ-1 – тест-систему виробництва Biopool TintElise (Trinity Biotech, США).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою тесту Колмогорова–Смирнова, t-критерію Стьюдента. Відмінності порівнюваних величин вважали достовірними при рівні значущості $p < 0,05$. Для виявлення зв'язків між ознаками використовували кореляційний аналіз. Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона.

Результати

В контрольній групі ФНР був збережений і склав у середньому (30,52 ± 13,76) %. На тлі інфузії «Інфезолу» у здорових осіб спостерігалось суттєве підвищення клубочкової фільтрації від (138,12±16,97) до (183,61±23,45) мл/хв/1,73 м². Отримані результати істотно не відрізнялися від даних, отриманих дослідниками при проведенні аналогічних навантажувальних проб з білковою і дофаміновою стимуляцією [11].

У хворих на ЦД 2-го типу дослідження внутрішньоклубочкової гемодинаміки за допомогою проби з амінокислотним навантаженням виявило тенденцію до зниження ФНР [середнє значення (18,51 ± 4,67) %] у порівнянні з контрольною групою. Однак це зниження не є однозначним, оскільки показники ФНР продемонстрували виражену варіабельність: від негативних (до -62,3 %) до позитивних (до 98,7 %) значень.

Залежно від стану ФНР хворі на ЦД 2-го типу розподілилися на дві групи: 1-ша – 33 особи (53,2 %) зі збереженим резервом фільтрації, у яких приріст клубочкової фільтрації склав у середньому (60,75 ± 6,34) %; 2-га – 29 осіб (46,8 %), у яких спостерігали зниження або відсутність резерву фільтрації в середньому до (-23,47 ± 5,85) %. В залежності від стану ФНР у обстежених хворих нами був проведений аналіз основних клінічних і біохімічних характеристик. Особливу увагу приділяли наступним параметрам: тривалості ЦД, рівням систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, тривалості артеріальної гіпертензії (АГ), концентрації глікозованого гемоглобіну, рівню МАУ, вмісту загального

холестерину (ЗХС) і тригліцеридів у сироватці крові, індексу маси тіла (ІМТ) та базальним значенням креатиніну крові і ШКФ (таблиця).

Гломерулярна гіпертензія та гіперфільтрація, у свою чергу, відповідальні за посилення протеїнурії, активацію цитокінів – факторів росту,

Порівняльна характеристика клініко-лабораторних параметрів хворих на діабетичну нефропатію зі збереженим і виснаженим ФНР (M±m)

Показник	Збережений ФНР (n=33)	Виснажений ФНР (n=29)
Стать, чол./жін.	15/18	13/16
Вік, роки	50,4±3,8	54,5±4,3
Тривалість ЦД, роки	6,8±2,2	8,4±3,6*
САТ, мм рт. ст.	156,34±12,52	159,42±15,64
ДАТ, мм рт. ст.	98,37±8,96	105,58±10,73
Тривалість АГ, роки	10,4±5,5	13,6±6,8
HbA1c, %	7,9±2,2	8,2±2,6
МАУ, мг/л	68,47±6,53	72,79±8,91
ЗХС, ммоль/л	6,95±1,78	6,54±2,15
Тригліцериди, ммоль/л	2,21±0,54	1,98±0,65
ІМТ, кг/м ²	31,25±2,88	30,47±3,61
Креатинін, мкмоль/л	72,41±6,93	64,56±8,82
ШКФ базальна, мл/хв/1,73 м ²	113,26±10,32	140,61±9,87*
ФНР, %	60,75±16,34	-23,47±15,85*

Примітка. *різниця між групами вірогідна, p<0,05.

Слід зазначити, що високий рівень базальної ШКФ на фоні виснаженого ФНР був отриманий іншими дослідниками при проведенні аналогічних проб з білковою і дофаміновою стимуляцією у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу [11].

Не виключено, що у пацієнтів, які не мають ренального функціонального резерву, базальна ШКФ може служити індикатором втрати функціонуючої паренхіми та розвитку компенсаторної гіперфільтрації. Максимальна ШКФ – верхня межа ФНР, що досягається тоді, коли загальна кількість робочих нефронів знаходиться на вищій межі функціонування. Базальна ШКФ залежить від робочого рівня інтактних нефронів. Слід зазначити, що відсутність ФНР, яка свідчить про наявність внутрішньоклубочкової гіпертензії та можливість прогресування хвороби за неіммунним шляхом, може виявлятися і при збереженій функції нирок.

Порушення гломерулярної гемодинаміки як важливого патогенетичного фактора прогресування ДН підтверджено численними дослідженнями останніх років. Встановлено, що зменшення кількості нефронів призводить до компенсаторного збільшення перфузії та фільтрації в робочих клубочках внаслідок порушення механізмів ауторегуляції й дисбалансу тону аферентної та еферентної артерійол і підвищення внутрішньоклубочкового тиску.

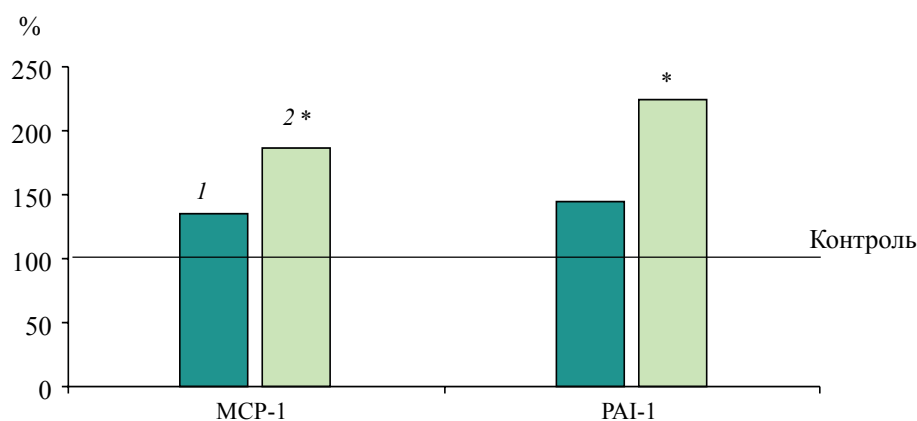
накопичення позаклітинного матриксу, в кінцевому рахунку – за нефросклероз [5, 6, 11].

Отже, знаходження ШКФ у референсному діапазоні не вказує однозначно на відсутність внутрішньоклубочкової гіпертензії у хворих на ЦД 2-го типу. Незважаючи на нормальні значення ШКФ, у кожному конкретному випадку необхідно проводити дослідження ФНР для виявлення феномена гіперфільтрації в окремо взятому нефроні і, відповідно, для раннього старту патогенетичної терапії.

Таким чином, проба з амінокислотою стимуляцією може використовуватися для виявлення прихованих порушень внутрішньоклубочкової гемодинаміки, а саме гломерулярної гіпертензії та гіперфільтрації у хворих на ЦД 2-го типу.

При аналізі порушення вмісту МСР-1 і РАІ-1 в плазмі крові хворих зі збереженим і виснаженим ФНР встановлено, що рівні досліджуваних агентів підвищувались в обох групах хворих у порівнянні з контрольною групою (рисунок). Зокрема, у хворих зі збереженим ФНР концентрація МСР-1 зросла на 36% і становила (210,82 ± 17,55) нг/мл, у контролі – (155,12 ± 16,42) нг/мл.

Виснаження ФНР супроводжувалось вірогідним збільшенням рівня МСР-1 в плазмі крові до (292,94 ± 26,48) нг/мл – на 89% у порівнянні з контрольною групою (p<0,05). Таке істотне зростання МСР-1 у хворих із виснаже-



Рівні MCP-1 і PAI-1 в плазмі крові хворих на ЦД 2-го типу зі збереженим (1) і виснаженим (2) функціональним нирковим резервом

ним ФНР, імовірно, є наслідком запального процесу в нирках і активації моноцитарної ланки імунітету.

Аналогічні зміни спостерігались і при дослідженні PAI-1. Концентрація останнього підвищувалась на 44% у хворих зі збереженим ФНР і становила $(38,89 \pm 3,46)$ пг/мл; у контролі – $(26,78 \pm 1,46)$ пг/мл. У пацієнтів із виснаженим ФНР відмічено більш демонстративне зростання показника – на 127%. У цій групі рівень PAI-1 в плазмі крові становив $(61,29 \pm 4,66)$ пг/мл ($p < 0,05$).

Підвищення вмісту MCP-1 та PAI-1 в крові хворих може відігравати потенційну роль у розвитку гломерулосклерозу та інтерстиціального фіброзу нирок. З іншого боку, гіперфільтрація і підвищення внутрішньоклубочкового тиску в робочих нефронах можуть призводити до надмірної продукції медіаторів запалення і фіброзу клітинами ниркової паренхіми.

При проведенні кореляційного аналізу встановлено, що стан гіперфільтрації асоціюється з елевацією рівнів MCP-1 і PAI-1 у крові хворих, а ФНР, навпаки, знижується по мірі зростання ШКФ і підвищення концентрацій MCP-1 і PAI-1.

Таким чином, проведене дослідження показало, що майже у половини хворих з доклі-

нічними стадіями діабетичної нефропатії має місце виснаження ФНР, яке асоціюється зі зростанням рівнів медіаторів запалення і фіброзу в плазмі крові.

Висновки

Майже у половини (46,8%) хворих на ЦД 2-го типу без клінічних ознак нефропатії виявляється виснаження функціонального ниркового резерву при проведенні проби з амінокислотою стимуляцією.

У хворих на ЦД 2-го типу виснаження ФНР асоціюється з високим базальним рівнем швидкості клубочкової фільтрації і більш тривалим перебігом захворювання у порівнянні з пацієнтами зі збереженим ФНР.

Виснаження ФНР супроводжується зростанням вмісту медіаторів запалення і фіброзу, зокрема MCP-1 і PAI-1, в плазмі крові хворих на ЦД, що вказує на безумовну участь даних агентів у механізмах формування діабетичного ураження нирок.

Визначення ФНР можна використовувати в клінічній практиці для обстеження хворих на ЦД 2-го типу на наявність діабетичної нефропатії в якості додаткового скринінгового методу, спрямованого на виявлення доклінічних станів.

Література

1. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения / М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова, И.Я. Ярек-Мартынова и др. // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 81–88.
2. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: клиника, диагностика, лечение / М.В. Шестакова, М.Ш. Шамхалова / под ред. И.И. Дедова. – Москва, 2009. – 27 с.
3. Диабетическая нефропатия (обзор литературы) / А.И. Дядык, А.Е. Багрий, Е.А. Дядык и др. // Рос. эндокринолог. журнал. – 2011. – № 1 (29). – С. 51–58.
4. Volpe M. Microalbuminuria screening in patients with hypertension: recommendations for clinical practice // Int. J. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 62 (1). – P. 97–108.

5. Функціональний нирковий резерв: монографія / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко та ін. – Одеса: Фенікс, 2015. – 182 с.
6. Хамініч А.В. Способи визначення ФНР, його значення у діагностиці доклінічних стадій пошкодження нирок / А.В. Хамініч, Л.В. Романів // Вісник проблем біології і медицини. – 2010. – № 4. – С. 52–57.
7. Functional renal reserve capacity in different stages of chronic kidney disease / S. Barai, S. Gambhir, N. Prasad et al. // *Nephrology (Carlton)*. – 2010. – Vol. 15 (3). – P. 350–353.
8. Renal functional reserve in children with apparently normal congenital solitary functioning kidney / A. Peco-Antic, D. Paripovic, J. Kotur-Stevuljevic [et al.] // *Clin Biochem*. – 2012. – Vol. 45 (15). – P. 1173–1177.
9. Lack of activation of renal functional reserve predicts the risk of significant renal involvement in systemic sclerosis / R. Livi, S. Guiducci, F. Perfetto et al. // *Ann Rheum Dis*. – 2011. – Vol. 70 (11). – P. 1963–1967.
10. Взаємозв'язок показників запалення, фіброзу та функціонального резерву нирок у хворих на цукровий діабет 2-го типу / І.І. Топчій, П.С. Семенових, В.Ю. Гальчінська та ін. // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2016. – Т. 16, вип. 3 (55). – С. 116–120.
11. Хуснутдинова Л.А. Значение функционального почечного резерва при хронических заболеваниях почек / Л.А. Хуснутдинова, А.Н. Максудова, И.Г. Салихов // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 3. – С. 425–428.

References

1. Shestakova M.V., Shamkhalova M.Sh., Yarek-Martynova I.Ya., Klefortova I.I., Sukhareva O.Yu., Vikulova O.K. et al. (2011). Sakharnyi diabet i khronicheskaiia bolezn pochetk: dostizhenia, nereshennyye problemy i perspektivy lecheniia [Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unsolved problems and prospects for treatment]. *Sakharnyi diabet – Diabetes mellitus*, № 1, pp. 81–88 [in Russian].
2. Shestakova M.V., Shamkhalova M.Sh. (2009). *Diabeticheskaiia nefropatiia: klinika, diahnostika, lecheniie* [Diabetic nephropathy: clinic, diagnosis, treatment]. I.I. Dedov (Ed.). Moscow, 27p. [in Russian].
3. Diadyk A.I., Bahrii A.Ye., Diadyk Ye.A., Shchukina Ye.V., Kholopov L.S., Yarovaia N.F. et al. (2011). Diabeticheskaiia nefropatiia (obzor literatury) [Diabetic nephropathy (literature review)]. *Rossiiskii endokrinologicheskii zhurnal – Russian Endocrinological Journal*, № 1 (29), pp. 51–58 [in Russian].
4. Volpe M. (2008). Microalbuminuria Screening in Patients with Hypertension: Recommendations for Clinical Practice. *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 62 (1), pp. 97–108.
5. Hozhenko A.I., Kravchuk A.V., Nykytenko O.P., Moskolenko O.M., Sirman V.M. (2015). *Funktsionalnyi nyrkovyi rezerv: monohrafiia* [Functional renal reserve: monograph]. Odesa: Feniks, 182 p. [in Ukrainian].
6. Khaminich A.V., Romaniv L.V. (2010). Sposoby vyznachennia FNR, ioho znachennia u diahnozytsi doklinichnykh stadii poshkodzhennia nyrok [Methods of determination of FNR, its value in the diagnostics of preclinical stages of kidney damage]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny – Bulletin of Biology and Medicine*, № 4, pp. 52–57 [in Ukrainian].
7. Barai S., Gambhir S., Prasad N., Sharma R.K., Ora M. (2010). Functional renal reserve capacity in different stages of chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)*, vol. 15 (3), pp. 350–353.
8. Peco-Antic A., Paripovic D., Kotur-Stevuljevic J., Stefanovic A., Scekcic G., Milosevski-Lomic G. (2012). Renal functional reserve in children with apparently normal congenital solitary functioning kidney. *Clin. Biochem.*, vol. 45 (15), pp. 1173–1177.
9. R. Livi, S. Guiducci, F. Perfetto, Ciuti G., Grifoni E., Conforti L. et al. (2011). Lack of activation of renal functional reserve predicts the risk of significant renal involvement in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 70 (11), pp. 1963–1967.
10. Topchii I.I., Semenovych P.S., Halchinska V.Yu. et al. (2016). Vzaiemozviazok pokaznykiv zapalennia, fibrozu ta funktsionalnoho rezervu nyrok u khvorykh na tsukrovyi diabet 2-ho typu [Interconnection of indicators of inflammation, fibrosis and functional reserve of kidneys in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny – Current problems of modern medicine*, vol. 16, № 3 (55), pp. 116–120 [in Ukrainian].
11. Khusnutdinova L.A., Maksudova A.N., Salikhov I.G. (2009). Znacheniiye funktsional'nogo pochechnogo rezervu pri khronicheskikh zabolevaniyakh pochetk [The value of the functional renal reserve in chronic kidney diseases]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal – Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*, vol. 90, № 3, pp. 425–428.

И.И. Топчий, П.С. Семеновых, В.Ю. Гальчинская, Т.Д. Щербань, Ю.С. Якименко
**СОСТОЯНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ПОЧЕЧНОГО РЕЗЕРВА У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА**

Результаты исследования показали, что у 46,8% больных СД 2-го типа без клинических признаков нефропатии имеет место истощение функционального почечного резерва (ФПР) при проведении пробы с аминокислотной стимуляцией. При этом истощение ФПР ассоциируется с высоким базальным уровнем скорости клубочковой фильтрации и более длительным течением заболевания по сравнению с пациентами с сохранённым ФПР. Истощение ФПР сопровождается ростом содержания медиаторов воспаления и фиброза, в частности моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1-го типа и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, в плазме крови больных, что указывает на безусловное участие данных агентов в механизмах формирования диабетического поражения почек.

Ключевые слова: сахарный диабет, функциональный почечный резерв, воспаление, фиброз.

I. I. Topchii, P. S. Semenovych, V. Yu. Galchinskaya, T. D. Shcherban, Yu. S. Yakimenko

RENAL FUNCTIONAL RESERVE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

We established lack of RFR in 46.8% of patients with type 2 DM without clinical signs of nephropathy under amino acid stimulation. At the same time, lack of RFR is associated with a high basal level of glomerular filtration rate and a longer course of the disease compared with patients with preserved RFR. Lack of RFR is accompanied by increase of inflammatory and fibrotic mediators, in particular monocyte chemoattractant protein type 1 and inhibitor of plasminogen activator type 1, in the blood plasma of patients, which indicates the undoubtful participation of these agents in the mechanisms diabetic kidney damage.

Keywords: diabetes mellitus, renal functional reserve, inflammation, fibrosis.

Надійшла до редакції 20.08.18

Контактна інформація

Топчий Іван Іванович – професор, доктор медичних наук, завідувач відділом нефрології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Семенових Поліна Станіславівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу нефрології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а.

Тел.: +380573739093; +380507502328.

E-mail: polinasemenovych@ukr.net.

Гальчинська Валентина Юріївна – кандидат біологічних наук, завідувач лабораторії експериментальної та клінічної морфології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Щербань Тетяна Дмитрівна – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу нефрології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Якименко Юлія Сергіївна – молодший науковий співробітник відділу нефрології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

ІНТЕНСИВНА ТЕРАПІЯ

УДК 616.127-005.8-036.11-085.272.4-07:616.89-008.46/47

*К.С. Строєнко¹, А.А. Хижняк¹, М.О. Остапець²**¹Харківський національний медичний університет**²Національний фармацевтичний університет, м. Харків***ДОСЛІДЖЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ
У ХВОРИХ ПРАЦЕЗДАТНОГО ВІКУ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА**

Досліджено 105 пацієнтів з гострим інфарктом міокарда та когнітивними порушеннями віком до 60 років. Хворих було розподілено на три вікові групи: 34–40, 41–50, 51–60 років. Стан когнітивних розладів оцінювали за допомогою таких нейропсихологічних тестів: MMSE, тесту малювання годинника, тесту «запам'ятовування 10 слів» А.Р. Лурія. Кожну групу хворих розділили на 3 підгрупи і запровадили 3 схеми лікування. В 1-шу увійшов кверцетин, у 2-гу – кверцетин+2-етил-6-метил-3-гідроксипіримідину сукцинат, у 3-тю – кверцетин+морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5 тіоцетам. У пацієнтів різних вікових груп за допомогою нейропсихологічних тестів з високим ступенем достовірності використання кверцетину з морфолінієм 3-метил-1,2,4-триазолін-5 тіоцетам покращувало когнітивні функції відповідно до показників пацієнтів, що отримували терапію за схемами 1 та 2. З метою швидкого й ефективного відновлення когнітивних функцій у хворих працездатного віку з гострим інфарктом міокарда починаючи з 1-ї доби госпіталізації рекомендовано призначити наступну схему лікування: кверцетин і морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5 тіоцетам протягом 10 діб. Це дає можливість вже на 10-ту добу відновити початковий рівень когнітивних функцій і в подальшому значно підвищити їх.

Ключові слова: *гострий інфаркт міокарда, когнітивні порушення, інтенсивна терапія, кверцетин, 2-етил-6-метил-3-гідроксипіримідину сукцинат, морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5 тіоцетам.*

Вступ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, провідні позиції як у світі, так і в Україні посідають серцево-судинні захворювання [1]. В Україні серцево-судинні захворювання мають 26,4 млн осіб, із них – 9,6 млн – це особи працездатного віку [2, 3]. В структурі серцево-судинних захворювань важливе місце посідає гострий інфаркт міокарда, який має тенденцію до помолодшання. Щороку в Україні реєструється близько 50 тис. випадків гострого інфаркту міокарда, з них працездатне населення становить 29%. Однією з причин несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда є судинні порушення головного мозку, які складають від 30 до 80% [1, 4, 5].

Когнітивні порушення, як судинні порушення головного мозку внаслідок гострого інфаркту міокарда, сьогодні є предметом багатьох досліджень, оскільки пацієнти, які перенесли критичний стан, в подальшому можуть мати значні труднощі в повсякденному житті та професійній діяльності [6–8].

У комплексному лікуванні гострого інфаркту міокарда рекомендованим лікарським засобом є кверцетин, вплив якого під час корекції когнітивних порушень потребує подальшого вивчення.

Використання антигіпоксантів як при лікуванні гострого інфаркту міокарда, так і при цереброваскулярних порушеннях сприятливо впливає на перебіг захворювання та підвищення якості життя пацієнтів.

© К.С. Строєнко, А.А. Хижняк, М.О. Остапець, 2018

Мета роботи – вдосконалити діагностику та оптимізувати тактику лікування церебральної недостатності у хворих в гострому періоді інфаркту міокарда.

Матеріал і методи

В дослідження було включено 105 пацієнтів віком від 34 до 60 років, 25 жінок і 80 чоловіків. Усім пацієнтам гострий інфаркт міокарда був діагностований вперше. Оскільки деменційні порушення виникають з віком, пацієнтів розділили на три групи. В 1-шу вікову групу (34–40 років) увійшло 17 пацієнтів, 7 жінок і 10 чоловіків; у 2-гу (41–50 років) – 29 пацієнтів, 9 жінок і 20 чоловіків; у 3-тю (51–60 років) – 59 пацієнтів, 18 жінок і 41 чоловік. Під час дослідження всім хворим на 1-шу, 3-тю, 7-му та 10-ту добу захворювання оцінювали стан когнітивних функцій за допомогою нейропсихологічних методів Mini Mental State Examination (MMSE), тесту малювання годинника та тесту «запам'ятовування 10 слів» А.Р. Лурія. Кожну групу хворих розділили на три підгрупи і запровадили відповідно три схеми лікування. В 1-шу схему лікування увійшов кверцетин, у 2-гу – кверцетин+2-етил-6-метил-3-гідроксипіримідину сукцинат, у 3-тю – кверцетин+морфоліній 3-метил-1,2,4-триазолін-5 тіоцетам.

Результати та їх обговорення

А. Виявлення когнітивних розладів у хворих працездатного віку на гострий інфаркт міокарда з використанням нейропсихологічних тестів в 1-шу добу госпіталізації

Першим етапом роботи було вивчення рівня церебральної недостатності у хворих працездатного віку на гострий інфаркт міокарда в 1-шу добу госпіталізації з використанням нейропсихологічних тестів. Усі когнітивні розлади згідно класифікації були розподілені на три види: предметні когнітивні порушення,

деменція легкого ступеня вираженості та деменція помірного ступеня вираженості.

За показниками тесту MMSE, у 1-й віковій групі (34–40 років) у 1-шу добу госпіталізації кількість балів складала $24,94 \pm 0,34$; у 2-й групі (41–50 років) – $22,04 \pm 0,54$; у 3-й групі (51–60 років) – $20,86 \pm 0,34$.

За показниками тесту малювання годинника в 1-шу добу госпіталізації в групі пацієнтів 34–40 років кількість балів складала $9,4 \pm 0,8$; у віковій групі 41–50 років – $8,1 \pm 0,6$; у віковій групі 51–60 років – $7,4 \pm 0,7$.

За показниками методу Лурія, середня кількість балів у віковій групі пацієнтів 34–40 років складала $9,2 \pm 0,8$; у віковій групі 41–50 років – $8,2 \pm 0,9$; у віковій групі 51–60 років – $7,0 \pm 1,0$ (рис. 1).

Таким чином, за допомогою нейропсихологічних тестів у пацієнтів працездатного віку в 1-шу добу госпіталізації встановлено, що когнітивна дисфункція проявлялася у 100% пацієнтів.

Б. Вивчення впливу комбінованої терапії на регрес когнітивних порушень у пацієнтів працездатного віку з гострим інфарктом міокарда

Тест MMSE

Встановлено, що мінімальна кількість балів у віковій групі пацієнтів 34–40 років при застосуванні терапії за схемою 1 складала 24 бали та відмічалася у пацієнтів протягом усього терміну перебування в стаціонарі; за схемою 2 – 25 балів, при цьому покращення показників відносно 1-ї доби госпіталізації відмічалася на 7-му добу; за схемою 3 – 27 балів спостерігалось лише у двох пацієнтів на 3-тю добу дослідження (рис. 2). Максимальна кількість балів у пацієнтів вікових груп 34–40 років при проведенні терапії за схемою 1 та 2 складала 29 балів. Однак у пацієнтів, яким

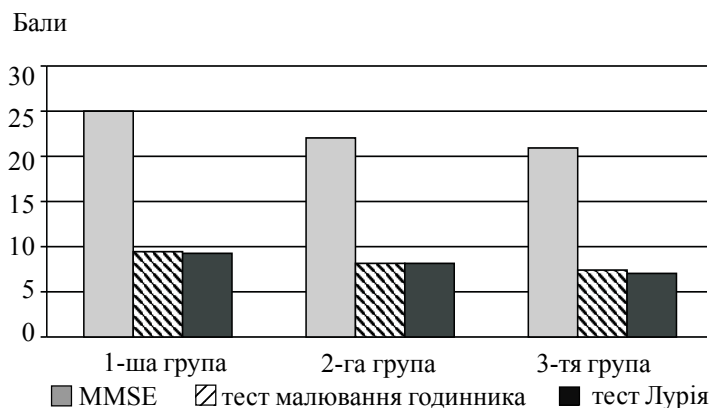


Рис. 1. Результати нейропсихологічного тестування пацієнтів у 1-шу добу захворювання

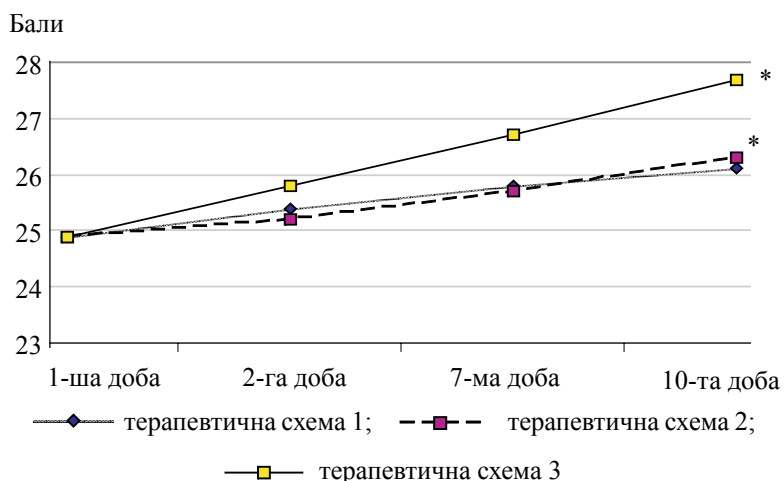


Рис. 2. Регрес когнітивних порушень на фоні проведеної терапії за результатами тесту MMSE у пацієнтів 34–40 років з гострим інфарктом міокарда. $p \leq 0,05$ відносно вихідних даних

проводили терапію за схемою 3, максимальний бал 30 відмічався у трьох пацієнтів.

У віковій групі пацієнтів 41–50 років мінімальна кількість балів за схемою 1 складала 24 бали, така кількість балів була у чотирьох пацієнтів протягом 7 днів; за схемою 2 – 25 балів спостерігалось у шести пацієнтів ще на 3-тю добу захворювання; за схемою 3 – 27 балів відмічалось у дев'яти пацієнтів, та така кількість балів трималась до 10-ї доби захворювання (рис. 3).

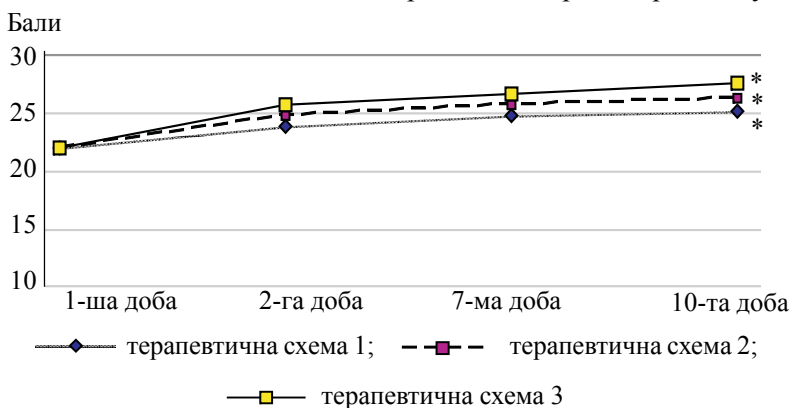


Рис. 3. Регрес когнітивних порушень на фоні проведеної терапії за результатами тесту MMSE у пацієнтів 40–50 років з гострим інфарктом міокарда. $p \leq 0,05$ відносно вихідних даних

Максимальна кількість балів у пацієнтів усіх груп даної вікової групи складала 29 балів. У даній групі пацієнтів показники тесту MMSE вірогідно не відрізнялися від аналогічних у віковій групі пацієнтів 34–40 років.

У віковій групі пацієнтів 51–60 років встановлено, що мінімальна кількість балів за схемою 1 складала 22 бали у трьох пацієнтів на 5-ту добу дослідження; за схемою 2 – 23 бали у двох пацієнтів також на 5-ту добу дослід-

ження; за схемою 3 – 24 бали лише на 3-тю добу захворювання (рис. 4).

Отже, згідно одержаних даних можна вважати, що зменшення ефективності терапії за усіма схемами у віковій групі пацієнтів 51–60 років вірогідно зумовлено віковими фізіологічними порушеннями мозкового кровообігу.

Тест малювання годинника

У віковій групі 34–40 років спостерігали підвищення показників тесту за умов усіх трьох схем терапії, при цьому їх підвищення

спостерігалось в усіх групах максимум на 7-му добу захворювання (рис. 5).

Мінімальна кількість балів відмічалась у групі пацієнтів, що отримували терапію за схемою 1 і 2, та складала 8 балів (на 10-ту добу дослідження). У групі пацієнтів, які отримували, окрім стандартної терапії, метаболічний препарат з нейропротекторною дією (схема 3), майже у всіх на 10-ту добу реєстрували максимальну кількість балів – 10.

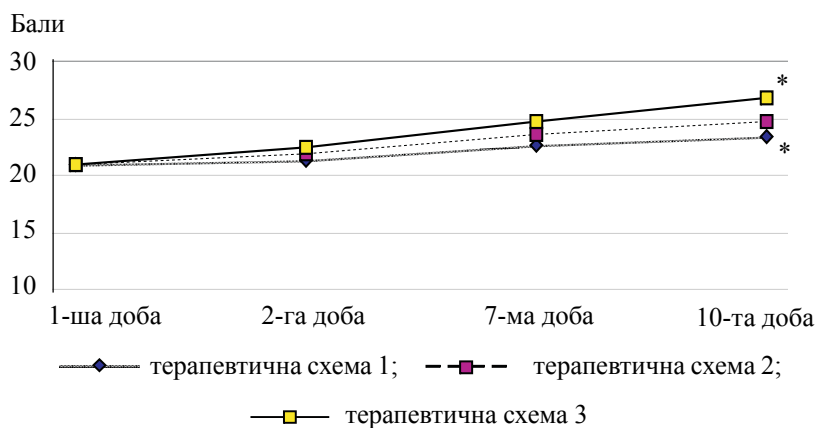


Рис. 4. Регрес когнітивних порушень на фоні проведеної терапії за результатами тесту MMSE у пацієнтів 51–60 років з гострим інфарктом міокарда. $p \leq 0,05$ відносно вихідних даних

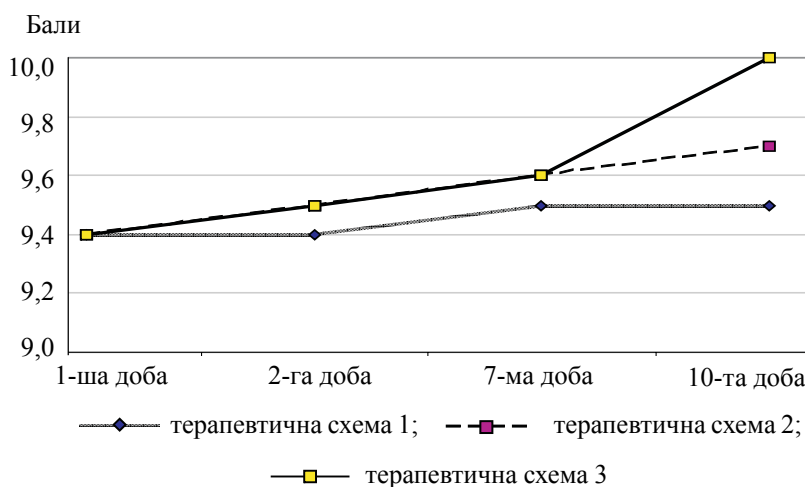


Рис. 5. Регрес когнітивних порушень на фоні проведеної терапії за результатами тесту малювання годинника у пацієнтів 34–40 років з гострим інфарктом міокарда

У групі пацієнтів, що отримували стандартне лікування (схема 1), кількість балів за тестом малювання годинника на 10-ту добу дослідження вірогідно не відрізнялася від аналогічних показників у 1-шу добу захворювання.

У віковій групі пацієнтів 41–50 років на 10-ту добу проведеної терапії відмічали підвищення кількості балів за тестом малювання годинника у групі хворих, яких лікували за схемою 2 та 3 (рис. 6). Мінімальну кількість балів (7 балів) встановлено у пацієнтів,

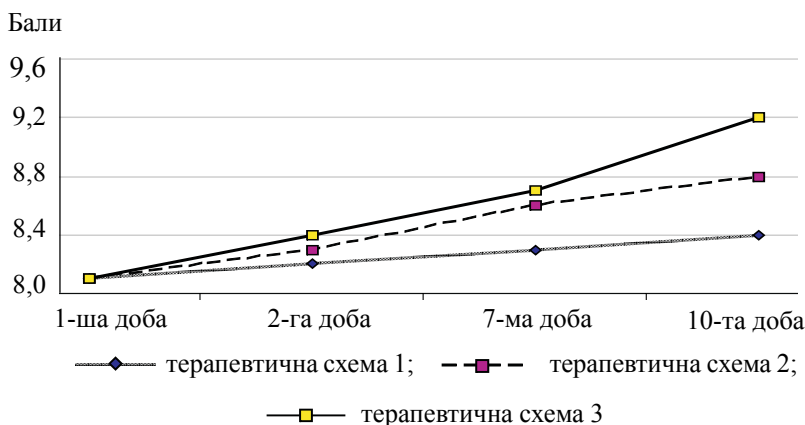


Рис. 6. Регрес когнітивних порушень на фоні проведеної терапії за результатами тесту малювання годинника у пацієнтів 41–50 років з гострим інфарктом міокарда

які отримували терапію за схемою 1 та 2. При цьому така кількість балів у групі, що отримувала стандартну терапію, спостерігалася ще на 7-му добу захворювання, а в групі пацієнтів, яких лікували згідно з терапевтичною схемою 2 – лише на 3-тю.

У групі пацієнтів 51–60 років з використанням лікувальної схеми 1 не відмічали змін кількості балів за тестом малювання годинника, а з використанням схем 2 та 3 спостерігали підвищення кількості балів ($7,4 \pm 0,7$) в 1-шу добу госпіталізації ($8,0 \pm 0,6$ та $8,4 \pm 0,6$ балів відповідно), при цьому максимальна кількість балів на 10-ту добу лікування у деяких пацієнтів досягала 10 балів (рис. 7).

9 та реєструвалася лише у групі пацієнтів, що отримували стандартну терапію за схемою 1.

У групі пацієнтів, що отримували лікування за схемою 3 вже на 7-му добу відзначалося значне підвищення середньої кількості балів. На 10-ту добу у шести пацієнтів даної підгрупи (100%) спостерігалася максимальна кількість балів.

У віковій групі пацієнтів 41–50 років при стандартній схемі лікування кількість балів на 10-ту добу захворювання вірогідно не відрізнялася від показників у 1-шу добу госпіталізації (рис. 9).

Лікування пацієнтів за схемою 2 сприяло покращенню показників тесту, однак у двох

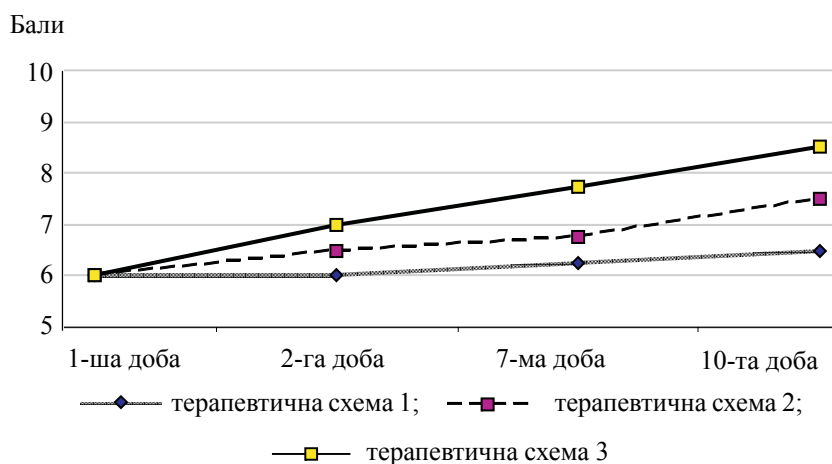


Рис. 7. Регрес когнітивних порушень на фоні проведеної терапії за результатами тесту малювання годинника у пацієнтів 51–60 років з гострим інфарктом міокарда

Тест Лурія

У віковій групі пацієнтів 34–40 років відмічали значне покращення показників тесту Лурія незалежно від проведеної терапії (рис. 8). Мінімальна кількість балів складала

пацієнтів кількість балів на 10-ту добу лікування залишалася в межах 7–8 балів. У всіх пацієнтів, що отримували терапію за схемою 3, відмічено максимальну кількість балів за даним тестом.

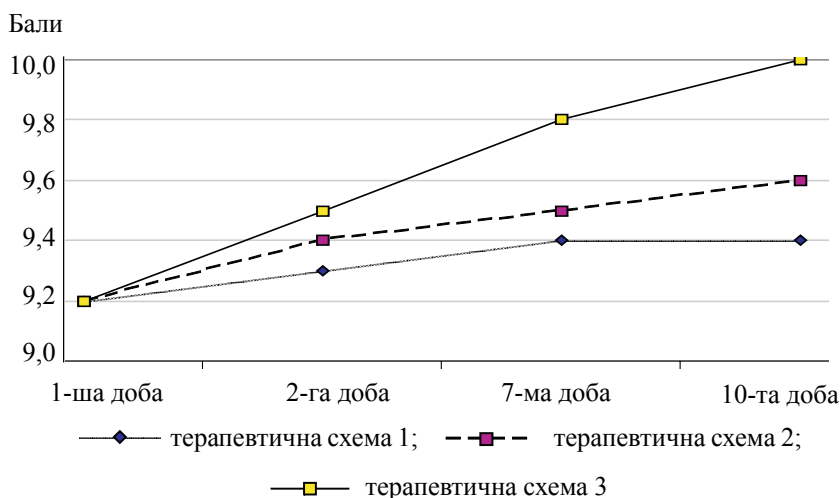


Рис. 8. Регрес когнітивних порушень на фоні проведеної терапії за результатами тесту Лурія у пацієнтів 34–40 років з гострим інфарктом міокарда

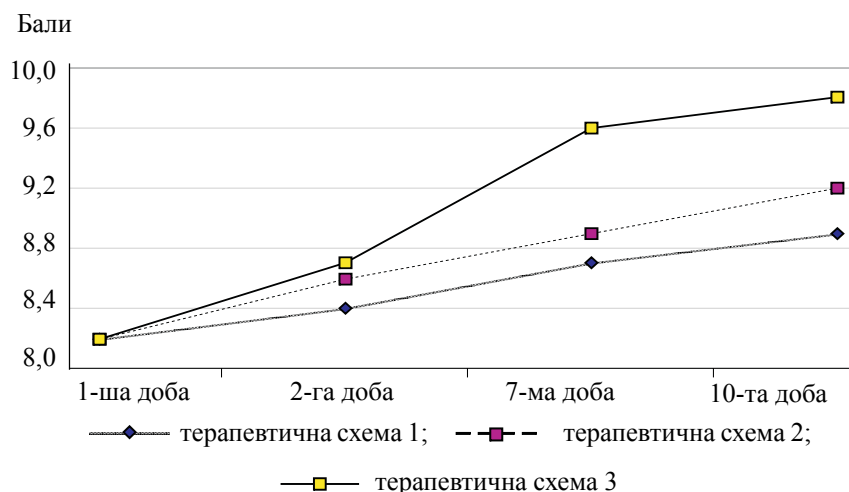


Рис. 9. Регрес когнітивних порушень на фоні проведеної терапії за результатами тесту Лурія у пацієнтів 41–50 років з гострим інфарктом міокарда

У віковій групі пацієнтів 51–60 років кількість балів за тестом Лурія, враховуючи медикаментозну схему 1, на 10-ту добу лікування не відрізнялася від аналогічних показників у 1-шу добу госпіталізації (рис. 10).

У групі пацієнтів 41–50 років, що отримували терапію за схемою 1, спостерігалось покращення когнітивних функцій у середньому на 7,6% з урахуванням усіх нейропсихологічних тестів. При застосуванні терапевтичної

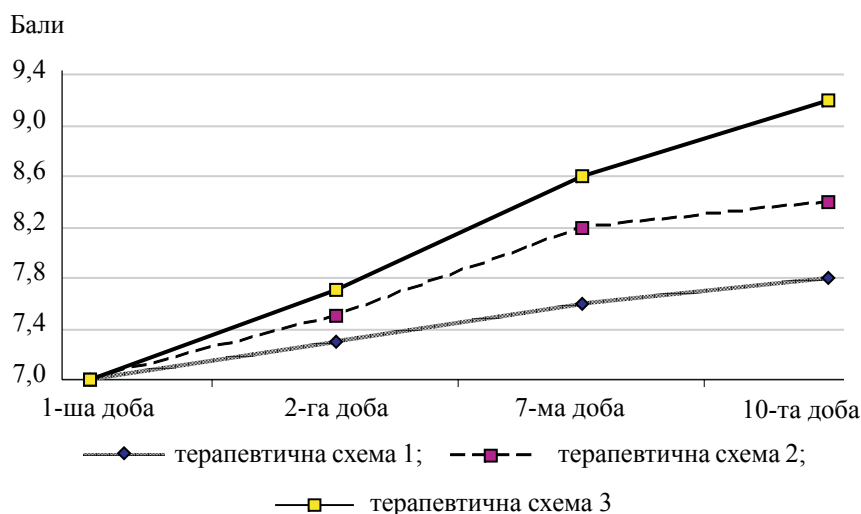


Рис. 10. Регрес когнітивних порушень на фоні проведеної терапії за результатами тесту Лурія у пацієнтів 51–60 років з гострим інфарктом міокарда

Отже, у групі пацієнтів 34–40 років, що отримували терапію за схемою 1, спостерігалось покращення когнітивних функцій – в середньому на 1,7% з урахуванням усіх трьох нейропсихологічних тестів. При застосуванні медикаментозної схеми 2 відмічалась тенденція до повного відновлення когнітивних функцій – у середньому на 4,2% з урахуванням усіх трьох нейропсихологічних тестів. У пацієнтів, що отримували терапію за схемою 3, відмічалось повне відновлення когнітивних функцій – максимальний приріст складав 10% без проявів предметних когнітивних порушень.

схеми 2 відмічалась тенденція до відновлення когнітивних функцій на 11,3%. У пацієнтів, що отримували терапію за схемою 3, відмічалось повне відновлення когнітивних функцій – 15,8% з урахуванням усіх нейропсихологічних тестів.

У групі пацієнтів 51–60 років, що отримували лікування за схемою 1, спостерігалось покращення когнітивних функцій у середньому на 7,9% з урахуванням усіх нейропсихологічних тестів. При застосуванні схеми 2 відмічалась тенденція до відновлення когнітивних функцій у середньому на 13,2%. У пацієнтів, що

отримували лікування за схемою 3, відмічалося повне відновлення когнітивних функцій – максимальний приріст складав 19,2% з урахуванням усіх нейропсихологічних тестів.

Висновки

При дослідженні рівня церебральної недостатності у пацієнтів працездатного віку з гострим інфарктом міокарда встановлено, що в 1-шу добу госпіталізації когнітивні розлади спостерігалися у 100% пацієнтів. Установлено, що когнітивна дисфункція при гострому інфаркті міокарда не має прямої залежності від віку, що вказує на тенденцію до «помолодшання» когнітивних розладів у хворих працездатного віку, що страждають на гострий інфаркт міокарда.

Керуючись одержаними результатами проведених нейропсихологічних тестів на 10-ту добу терапії у пацієнтів різних вікових груп, що страждали на гострий інфаркт міокарда та мали когнітивні розлади, з високим

ступенем достовірності можна стверджувати, що використання терапевтичної схеми 3 із застосуванням морфолінію 3-метил-1,2,4-триазолін-5 тіоцетаму як потенційного антигіпоксанта приводило до покращення когнітивних функцій відповідно до показників пацієнтів, що отримували стандартну терапію+кверцетин. Зокрема, у віковій групі 34–40 років покращення когнітивних функцій зросло у 6 разів; у групі 41–50 років – у 2,0 рази; у групі 51–60 років – у 2,4 рази.

Дані про ефективне використання морфолінію 3-метил-1,2,4-триазолін-5 тіоцетаму як при лікуванні гострого інфаркту міокарда, так і при цереброваскулярних порушеннях доводять його вплив на сприятливий прогноз перебігу захворювання та підвищення якості життя пацієнтів, що має досить високе соціально-медичне значення через зниження інвалідизації у хворих працездатного віку на гострий інфаркт міокарда.

Література

1. Бильченко А.В. Когнитивные нарушения и деменция у пациентов с артериальной гипертензией / А.В. Бильченко, Л.В. Матюха // Український медичний часопис. – 2014. – № 6 (104). – С. 71–76.
2. Багорова Н.В. Холестерин и его влияние на организм / Н.В. Багорова // Инновационная наука. – 2017. – № 2. – С. 209–211.
3. Гандзюк В.А. Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні / В.А. Гандзюк // Український кардіологічний журнал. – 2014. – № 3. – С. 45–52.
4. Александрова Н.А. Сосудистые когнитивные расстройства у больных в острой фазе инсульта / Н.А. Александрова, М.А. Евзельман, М.В. Фоминова // Ученые записки Орловского государственного университета. – 2009. – № 2. – С. 129–131.
5. Боголепова А.Н. Роль сердечно-сосудистой патологии в формировании и прогрессировании когнитивных нарушений / А.Н. Боголепова, Е.Г. Семушкина // Неврологический журнал. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 27–31.
6. Антигипоксанта в современной клинической практике / С.В. Оковитый, Д.С. Суханов, В.А. Заплутанов, А.Н. Смагина // Клиническая медицина. – 2012. – № 9. – С. 63–68.
7. Боровков Н.Н. Значение определения высокочувствительного тропонина в ранней диагностике острого инфаркта миокарда / Н.Н. Боровков, Н.А. Голицына // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 25–29.
8. Голощапов-Аксенов Р.С. Прогнозирование острого инфаркта миокарда по биохимическим кардиомаркерам крови / Р.С. Голощапов-Аксенов, В.В. Аксенов, В.Д. Луценко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 85–89.

References

1. Bilchenko A.V., Matyuha L.V. (2014). Kognitivnyie narusheniia i dementsiia u patsientov s arterialnoi hipertenziei [Cognitive impairment and dementia in patients with arterial hypertension]. *Ukrainskii medychnyi chasopys – Ukrainian Medical Journal*, № 6 (104), pp. 71–76 [in Russian].
2. Bagorova N.V. (2017). Holesterin i eho vliianie na orhanizm [Cholesterol and its effect on the body]. *Innovatsionnaia nauka – Innovative science*, № 2, pp. 209–211 [in Russian].
3. Gandzyuk V.A. (2014). Analiz zahvoriuvanosti na ishemichnu hvorobu sertsia v Ukraini [The role of cardiovascular pathology in the formation and progression of cognitive impairment]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Cardiology Magazine*, № 3, pp. 45–52 [in Ukrainian].

4. Aleksandrova N.A., Evzelman M.A., Fominova M.V. (2009). Sosudistyye kognitivnyie rasstroistva u bolnyih v ostroi faze insulta [Vascular cognitive disorders in patients with acute phase of stroke]. *Uchenyye zapiski Orlovskogo gosudarstvennogo universiteta – Scientific notes of the Orlov State University*, № 2, pp. 129–131 [in Russian].

5. Boholepova A.N., Semushkina E.G. (2011). Rol serdechno-sosudistoi patolohii v formirovanii i prohressirovanii kognitivnyh narushenii [The role of cardiovascular pathology in the formation and progression of cognitive impairment]. *Nevrolohicheskii zhurnal – Neurological Journal*, vol. 16, № 4, pp. 27–31 [in Russian].

6. Okovityi S.V., Suhanov D.S., Zaplutanov V.A., Smahina A.N. (2012). Antihypoksanty v sovremennoi klinicheskoi praktike [Antihypoxants in modern clinical practice]. *Klinicheskaya meditsina – Clinical medicine*, № 9, pp. 63–68 [in Russian].

7. Borovkov N.N., Golitsyina N.A. (2018). Znachenie opredeleniia vyisokochuvstvitelnogo troponina v rannei diahnostike ostroho infarkta miokarda [The value of the definition of highly sensitive troponin in the early diagnosis of acute myocardial infarction]. *Klinicheskaya meditsina – Clinical medicine*, vol. 96, № 1, pp. 25–29 [in Russian].

8. Goloschapov-Aksenov R.S., Aksenov V.V., Lutsenko V.D. (2018). Prohnozirovanie ostroho infarkta miokarda po biohimicheskim kardiomarkeram krovi [Forecasting of acute myocardial infarction by biochemical cardiomechanical markers of blood]. *Klinicheskaya laboratornaya diahnostika – Clinical laboratory diagnostics*, vol. 63, № 2, pp. 85–89 [in Russian].

Е.С. Строенко, А.А. Хижняк, М.А. Остапец

ИССЛЕДОВАНИЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У БОЛЬНЫХ ТРУДОСПОСОБНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

В исследование было включено 105 пациентов с острым инфарктом миокарда и когнитивными нарушениями в возрасте до 60 лет. Больные были разделены на три возрастные группы: 34–40, 41–50 и 51–60 лет. Состояние когнитивных расстройств у больных трудоспособного возраста с острым инфарктом миокарда целесообразно оценивать с помощью таких нейропсихологических тестов: MMSE, тест рисования часов, тест «запоминания 10 слов» А.Р. Лурия. Каждую группу больных разделили на 3 подгруппы и ввели три схемы лечения. В 1-ю схему лечения вошёл кверцетин, во 2-ю – кверцетин + 2 этил-6-метил-3-гидроксипиримидина сукцинат, в 3-ю – кверцетин + морфолиний 3-метил-1,2,4-триазолин-5 тиоцетам. У пациентов разных возрастных групп с помощью нейропсихологических тестов с высокой степенью достоверности можно утверждать, что использование кверцетина с морфолинием 3-метил-1,2,4-триазолин-5 тиоцетамом улучшает когнитивные функции по сравнению с такими у пациентов, получавших терапию по схемам 1 и 2. С целью быстрого и эффективного восстановления когнитивных функций у больных трудоспособного возраста с острым инфарктом миокарда начиная с первых суток госпитализации рекомендовано назначить следующую схему лечения: кверцетин + морфолиний 3-метил-1,2,4-триазолин-5 тиоцетам 200 мг в 200 мл 0,9%-ного раствора натрия хлорида, 1 раз в сутки внутривенно капельно в течение 10 суток. Это даёт возможность уже на 10-е сутки восстановить начальный уровень когнитивных функций и в дальнейшем значительно повысить их.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, когнитивные нарушения, интенсивная терапия, кверцетин, 2-этил-6-метил-3-гидроксипиримидина сукцинат, морфолиний 3-метил-1,2,4-триазолин-5 тиоцетам.

K.S. Stroenko, A.A. Khizhnyak, M.O. Ostapets

RESEARCH OF COGNITIVE FUNCTIONS IN WORKING-AGE PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

The study included 105 patients aged up to 60 years. The patients were divided into three age groups: 34–40 years, 41–50, 51–60 years respectively. In order to assess the state of cognitive impairment, use such neuropsychological tests as MMSE, the clock drawing test, and the «memorization of 10 words» test by A. R. Luria. Each group of patients was divided into 3 subgroups and entered, respectively, 3 treatment regimens. The first treatment regimen included quercetin, the second is quercetin + 2 ethyl-6-methyl-3-hydroxypyrimidine succinate, the third is quercetin + morpholini 3-methyl-1,2,4-triazolin-5 thiocetam. In patients of different age groups, with the help of neuropsychological tests with a high degree of reliability it can be argued that the use of morpholine 3-methyl-1,2,4-triazolin-5 thiocetam, led to improvement of cognitive functions according to the indicators of patients, receiving treatment according to Schemes 1 and 2. For the purpose of the rapid and effective recovery of cognitive functions in patients of working age

with acute myocardial infarction, from the first hour of hospitalization, the following regimen of treatment should be prescribed: quercetin and my foliniyu 3-methyl-1,2,4-triazolin 5 tiotsetam for 10 days. This allows already at the 10th day to restore the initial level of cognitive function and in the future to significantly increase them.

Keywords: *acute myocardial infarction, cognitive impairment, intensive care, quercetin, 2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyrimidine succinate, 3-methyl-1,2,4-triazolin-5 morpholinium thiocetam.*

Надійшла до редакції 27.08.18

Контактна інформація

Строєнко Катерина Сергіївна – здобувач, кафедра медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

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

Тел.: +380999172983.

E-mail: Stroienko.kat@gmail.com.

ORSID: Kateryna Stroienko

ID <https://orsid.org/0000-0003-0723-0020>.

Хижняк Анатолій Антонович – доктор медичних наук, професор кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії Харківського національного медичного університету.

Остапець Марина Олександрівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри патологічної фізіології Харківського національного фармацевтичного університету.

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

УДК 616.89:371.711:314.72

*Н.А. Марута, И.А. Явдак, Т.В. Панько, С.П. Колядко, В.Ю. Федченко,
Е.Е. Семикина, Г.Ю. Каленская, Е.И. Линская*

ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ У ВНУТРЕННЕ ПЕРЕМЕЩЁННЫХ ЛИЦ

Проведено анкетирование 58 внутренне перемещённых лиц. Установлена значительная неудовлетворённость в жилищно-бытовой, профессиональной и трудовой, материальной сферах, а также в сфере семейных взаимоотношений. Полученные данные свидетельствуют о высоком уровне у внутренне перемещённых лиц психоэмоционального дискомфорта (63,8%), состояния выраженного нервно-психического напряжения и психического дискомфорта, а также дезадаптации у части из них (6,9%). По представленным в анкете данным можно предположить наличие у 20,67% анкетированных посттравматического стрессового расстройства. Данная ситуация обуславливает необходимость проведения более детального обследования внутренне перемещённых лиц и оказания им квалифицированной помощи с применением широкого спектра методов коррекции для снижения нервно-психической напряжённости, психологической разгрузки, последующего мониторинга их состояния.

Ключевые слова: *внутренне перемещённые лица, психическое здоровье, диагностика.*

Введение

Миграционные процессы становятся всё более распространёнными в различных регионах мира. Миграция – сложное неоднородное явление, которое охватывает лиц, выезжающих из страны на постоянное место жительства (эмигранты), на заработки (трудовые мигранты), возвращающихся в страну после продолжительного времени пребывания в стране-реципиенте (ремигранты), меняющих место проживания внутри страны (внутренне перемещённые лица) [1, 2].

Выделяют множество причин, побуждающих людей менять место постоянного проживания. Это экономические, образовательные, политические. Часто причиной внешней и внутренней миграции являются военные конфликты и террористические атаки [3–5].

Проблемы, касающиеся внутренне перемещённых лиц, коснулись, к сожалению, и Украины. По данным UNHCR, в Украине на начало 2018 года зарегистрированы 1 млн 800 тыс. внутренне перемещённых лиц и

пострадавших в результате боевых действий на Востоке Украины. Проведённый анализ показал, что внутренне перемещённые лица, изменив место жительства, продолжают испытывать трудности, обусловленные социально-бытовыми, экономическими и психологическими факторами, которые и являются предикторами стресса аккультурации и нарушений психического здоровья [6–8].

Установлено, что формирующиеся под влиянием этих факторов стресса аккультурации обуславливают развитие тревожных, депрессивных расстройств, посттравматических стрессовых расстройств, а также алкогольной и других зависимостей [9, 10].

Целью данного исследования явилось изучение психогенных факторов и психопатологических проявлений у внутренне перемещённых лиц, проживающих в Харьковской области.

Материал и методы

Проведено анкетирование 58 внутренне перемещённых лиц. В качестве инструмента-

© Н.А. Марута, И.А. Явдак, Т.В. Панько и др., 2018

рия использовали анкету-опросник для изучения социодемографических и анамнестических данных (в том числе степень удовлетворённости семейными взаимоотношениями, работой, бытовыми условиями, материальным положением и доступностью медицинской помощи; наличие психотравмирующих переживаний; наличие соматических заболеваний); шкалу PSM 25 Лемуре–Тесье–Филлиона [11, 12] для измерения феноменологической структуры переживаний стресса; опросник выраженности симптомов посттравматического стрессового расстройства [13].

Все анкетированные имели временное место проживания в г. Харькове и Харьковской обл.: 79,31% – государственное (социальное) жильё, 12,07% – собственное или арендованное, 8,47% проживали в семьях родственников. Возраст анкетированных – от 21 до 72 лет. Среди обследованных было 17 (29,31%) мужчин и 41 (70,69%) женщина. 32,76% обследованных были холосты/не замужем; 29,31% – женаты/замужем; 22,4% пребывали в разводе и 15,52% были вдовцами/вдовами. 31,03% имели одного ребёнка; 25,86% – двух, 5,17% – трёх детей, 3,45% – пятерых, 3,45% – более 5 детей. Не имели детей 31,03% обследованных.

По уровню образования обследованные распределились следующим образом: 37,9% имели среднее специальное образование; 31,03% – высшее; 22,4% – среднее; 5,17% – неоконченное высшее и 3,45% – неполное среднее образование. На момент обследования 72,41% были трудоустроены, 27,59% не имели работы либо пребывали на пенсии (по возрасту и по инвалидности), при этом работу по специальности имели только 37,93% обследованных (52,38% из всего контингента работающих).

Среди факторов психической травматизации большинство обследованных выделяли ситуацию с работой (неудовлетворённость ею либо отсутствие) – 55,17%; неудовлетворительные жилищно-бытовые условия – 62,07%, несколько реже среди психотравмирующих факторов указывались ситуации с близкими (проблемы межличностных взаимоотношений, развод) – 31,03%, и болезнь – 18,96%.

Оценивая своё эмоциональное состояние, 53,45% анкетированных отмечали изменения преимущественно в виде сниженного настроения, беспокойства (43,10%), раздражительности (41,38%) и тревоги (37,93%). Несколько

реже обследованные отмечали у себя наличие страха (18,96%) и безразличие (5,17%). Отсутствие изменений в своём эмоциональном состоянии декларировали 29,31% обследованных.

Из соматических заболеваний наиболее часто встречались указания на заболевания желудочно-кишечного тракта (24,14%), сердечно-сосудистой системы (20,69%), неврологического профиля (20,69%), органов дыхания (15,52%), щитовидной железы (15,52%), психические расстройства (13,79%), болезни почек (12,07%), диабет (5,17%), патологию органов зрения (3,45%), опорно-двигательного аппарата (1,72%). Здоровыми себя считали 13,79% обследованных.

Согласно полученным в процессе анкетирования данным, 46,55% обследованных обращались за медицинской помощью нечасто; 34,48% не обращались совсем, частое обращение отмечали лишь 18,97% обследованных.

Результаты, полученные в процессе анкетирования по вопросам степени удовлетворённости жилищно-бытовыми условиями, семейными взаимоотношениями, работой, профессиональной реализованностью, материальным положением, представлены на рис. 1.

Полученные данные свидетельствуют о значительной неудовлетворённости жилищно-бытовой сферой у всех обследованных (у 62,07% выявлена высокая степень неудовлетворённости, у 37,93% – средняя степень).

Также полученные данные демонстрируют неудовлетворённость в сфере семейных взаимоотношений: подавляющее большинство обследованных были одинокими либо проживали в неполных семьях. Данная ситуация также нашла отражение в оценке удовлетворённости семейными взаимоотношениями (низкая удовлетворённость выявлена у 31,03%, средняя – у 68,97% обследованных).

Данные рис. 1 свидетельствуют о значительной профессиональной и трудовой нереализованности обследованных, что отражалось и в оценке ими психотравмирующих факторов и в низкой степени удовлетворённости профессиональной деятельностью (55,17% – низкая удовлетворённость, 44,83% – средняя удовлетворённость); 60,34% анкетированных степень удовлетворённости своим материальным положением оценивали как низкую, 39,66% – как среднюю.

Феноменологическую структуру переживаний стресса (ощущений в соматических, поведенческих и эмоциональных показателях)

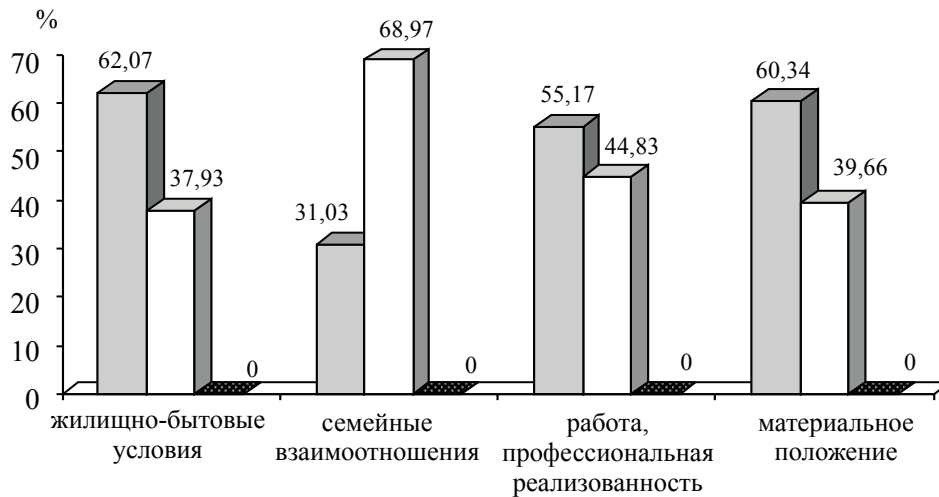


Рис. 1. Степень удовлетворённости внутренне перемещённых лиц жилищно-бытовыми условиями, семейными взаимоотношениями, профессиональной реализованностью, материальным положением:

■ – низкая; □ – средняя; ■ – высокая

оценивали с помощью психометрической шкалы PSM 25 Лемуре–Тесье–Филлиона.

Суммарные результаты позволили определить интегральный показатель психической напряжённости, демонстрирующий уровень психологического стресса анкетируемых (рис. 2).

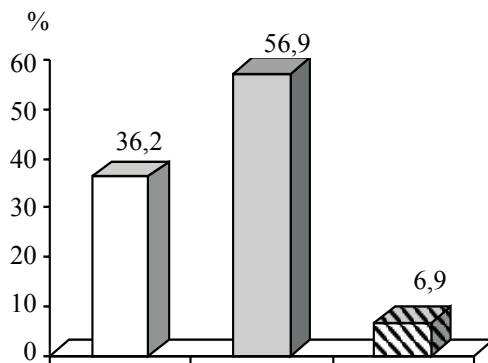


Рис. 2. Суммарные результаты интегрального показателя психической напряжённости у внутренне перемещённых лиц:

□ – менее 100 баллов (низкий уровень стресса);
 ■ – 100–154 балла (средний);
 ▨ – 155 и более (высокий)

Согласно данным, приведённым на рис. 2, низкий уровень стресса – менее 100 баллов, свидетельствующий о состоянии психологической адаптированности к рабочим нагрузкам, имели 36,2% обследованных. В то же время у большинства обследованных (56,9%) показатель психической напряжённости соответствовал среднему уровню стресса и составил 100–154 балла, а у 6,9% обследованных – высокому уровню стресса (155 и более баллов).

Полученные с помощью шкалы PSM 25 данные демонстрируют наличие психоэмоционального дискомфорта в целом по группе анкетированных, состояние выраженной нервно-психической напряжённости, негативных эмоциональных переживаний и психологического дискомфорта, что обуславливает необходимость проведения более детального обследования с целью предупреждения развития патологических эмоциональных проявлений.

Анализ результатов опросника выраженности симптомов посттравматического стрессового расстройства позволил установить особенности перенесённых трагических событий, эмоциональные переживания в этот период, последующие чувства и переживания, симптомы, их влияние на взаимоотношения с окружающими, работу, семейные взаимоотношения (табл. 1).

Согласно данным, приведённым в табл. 1, все обследованные отметили, что с ними произошли трагические события в виде внезапного вынужденного отъезда (100 %) с полной или почти полной потерей имущества (72,4 %). 20,67 % обследованных внутренне перемещённых лиц пережили либо были свидетелями или участниками событий, которые представляли реальную или возможную угрозу жизни, опасность нарушения их физической целостности или других людей: свидетельство гибели других людей отметили 8,62%, угрозу собственной жизни – 17,24%, гибель близких людей – 6,9%, серьёзную физическую травму – 5,17% обследуемых. Оценивая

Таблиця 1. Особенності трагічних подій і реакції на подію (згідно опитування вираженості симптомів посттравматического стрессового розладу)

№ п/п	Особенности трагических событий и реакции на событие	Абс. число	%
1.	С Вами произошли трагические события (отметьте всё случившееся с вами)		
1.1	гибель близких людей	4	6,90
1.2	серьёзная физическая травма	3	5,17
1.3	угроза собственной жизни	10	17,24
1.4	свидетельство гибели других людей	5	8,62
1.5	внезапный вынужденный отъезд	58	100,00
1.6	полная или почти полная потеря имущества	42	72,40
2.	Во время перенесённых событий Вы испытали		
2.1	сильный страх или ужас	21	36,20
2.2	беспомощность	45	77,79
2.3	шок	19	32,76
2.4	унижение	22	37,90
2.5	потрясение	39	67,24

свои эмоциональные реакции на эти события, большинство обследованных выделили беспомощность (77,59%), потрясение (67,24%), унижение (37,9%), сильный страх или ужас (36,2%), шок (32,76%).

Таким образом, у 20,67% обследованных нами внутренне перемещённых лиц выявлено соответствие события и реакции обследуемого на событие критерию А посттравматического стрессового расстройства по Международной классификации DSM-V («Подверженность смертельной опасности или угрозе смерти, получение или угроза серьёзного ранения, сексуальное насилие или его угроза», что проявлялось одним из нижеперечисленных способов: 1) непосредственное переживание травматического события; 2) личное свидетельство события, в которое вовлечены другие лица; 3) известия о событии, которое произошло с близкими членами семьи или близкими друзьями (внезапное или неожиданное); 4) повторяющаяся или чрезмерная подверженность некоторым аспектам травматического события, вызывающим сильную негативную эмоциональную реакцию).

Оценка наличия и количества симптомов, соответствующих критериям В, С, D посттравматического стрессового расстройства, представлена в табл. 2.

Данные табл. 2 демонстрируют большую представленность симптомов, соответствующих критерию В посттравматического стрессового расстройства (присутствие одного или более пунктов из 1, 4, 5, 8, 11): на момент обследования у большинства прошедших анкетирование травмирующее событие

упорно переживается вновь, что проявляется в одном или нескольких из перечисленных утверждений: «Я не могу отогнать от себя нависшие мучительные воспоминания о событии» (иногда 46,55%; часто 37,9%); «Я вижу причиняющие боль и страдания сны о событии» (иногда 46,55%; часто 27,78%); «Иногда я действую или чувствую себя так, словно событие вновь повторяется» («флэшбек»-эпизоды) (иногда 60,34%; часто 15,52%); «Если что-то вдруг напоминает мне о случившемся, у меня возникает сильное эмоциональное возбуждение» (иногда 62,07%; часто 22,41%); «Когда что-нибудь напоминает мне о перенесённых событиях, у меня возникают неприятные физиологические ощущения» (иногда 60,34%; часто 24,14%).

Анализ наличия и количества симптомов, соответствующих критерию С (устойчивое избегание стимулов, связанных с травмой, наблюдающееся после завершения травматического события, присутствие трёх или более пунктов из 2, 3, 6, 12, 13, 15, 16), показал, что большинство обследованных отметили при анкетировании пункты шкалы посттравматического стрессового расстройства, свидетельствующие о постоянном избегании стимулов, связанных с травмой, и снижение общей чувствительности, о которых свидетельствовало, по меньшей мере, три утверждения: «Я стараюсь не думать о случившемся и ни с кем не говорить об этом» (п. 2) (иногда 51,7%; часто 43,10%); «Я не могу вспомнить некоторые важные моменты, связанные со случившимся» (п. 6) (иногда 50,0%, часто 22,41%); «Я потерял интерес ко многим делам, которые

Таблиця 2. Выраженность симптомов посттравматического стрессового расстройства (согласно опроснику) у обследованных внутренне перемещённых лиц

№ п/п	Утверждение	Частота встречаемости, абс. кол-во (%)		
		никогда	иногда	часто
1	Я не могу отогнать от себя нахлынувшие мучительные воспоминания о событии	9 (15,52%)	27 (46,55%)	22 (37,9%)
2	Я стараюсь не думать о случившемся и ни с кем не говорю об этом	3 (5,17%)	30 (51,7%)	25 (43,10%)
3	Окружающие люди кажутся мне чужими и перестали меня интересовать	31 (53,45%)	22 (37,9%)	5 (8,62%)
4	Я вижу причиняющие боль и страдания сны о событии	15 (25,86%)	27 (46,55%)	16 (27,78%)
5	Иногда я действую или чувствую себя так, словно событие вновь повторяется	14 (24,14%)	35 (60,34%)	9 (15,52%)
6	Я не могу вспомнить некоторые важные моменты, связанные со случившимся	16 (27,78%)	29 (50,0%)	13 (22,41%)
7	Мне трудно сосредоточиться	13 (22,41%)	30 (51,72%)	15 (25,86%)
8	Если что-то вдруг напоминает мне о случившемся, у меня возникает сильное эмоциональное возбуждение	9 (15,52%)	36 (62,07%)	13 (22,41%)
9	Мне бывает трудно заснуть или проснуться	17 (29,31%)	17 (29,31%)	24 (41,38%)
10	Я часто испытываю раздражение и гнев	17 (29,31%)	31 (53,45%)	10 (17,24%)
11	Когда что-нибудь напоминает мне о перенесённых событиях, у меня возникают неприятные физиологические ощущения	9 (15,52%)	35 (60,34%)	14 (24,14%)
12	Я потерял интерес ко многим делам, которые раньше казались мне важными	31 (53,45%)	22 (37,9%)	5 (8,62%)
13	Я стараюсь избегать действий, мест или людей, которые пробуждают воспоминания о событиях	33 (56,90%)	20 (34,48%)	5 (8,62%)
14	Я плохо сплю по ночам	10 (17,24%)	25 (43,10%)	23 (39,66%)
15	Мои чувства потеряли былую яркость	27 (46,55%)	23 (39,66%)	8 (13,79%)
16	Я перестал строить планы на будущее	23 (39,66%)	26 (44,83%)	9 (15,52%)
17	Я сильно вздрагиваю от неожиданных звуков или прикосновений	24 (41,38%)	25 (43,10%)	9 (15,52%)

раньше казались мне важными» (п. 12) (иногда 37,9%, часто 8,62%); «Я стараюсь избегать действий, мест или людей, которые пробуждают воспоминания о событиях» (п. 13) (иногда 34,48%; часто 8,62%); сужение диапазона аффективных реакций с положительным ответом на утверждение «Окружающие люди кажутся мне чужими и перестали меня интересовать» (п. 3) (иногда 37,9%, часто 8,62%); «Мои чувства потеряли былую яркость» (п. 15) (иногда 39,66%, часто 13,79%). Также часто обследуемые демонстрировали отсутствие долговременной жизненной перспективы в виде утверждения «Я перестал строить планы на будущее» (п. 16) (иногда 44,83%, часто 15,52%).

Согласно данным табл. 2, о высокой представленности симптомов ухудшения когнитивного функционирования и настроения, устойчивых симптомов повышенного возбужде-

ния (критерий D) (присутствие двух или более пунктов из 9, 10, 7, 14, 17) в группе обследованных свидетельствовали положительные ответы на утверждения: «Мне трудно сосредоточиться» (п. 7) (иногда 51,72%, часто 25,86%); «Мне бывает трудно заснуть или проснуться» (п. 9) (иногда 29,31%, часто 41,38 %); «Я плохо сплю по ночам» (п. 14) (иногда 43,10%; часто 39,66%); «Я часто испытываю раздражение и гнев» (п. 10) (иногда 53,45%, часто 17,24%); «Я сильно вздрагиваю от неожиданных звуков или прикосновений» (п. 17) (иногда 43,10%, часто 15,52%).

Все обследованные утверждали, что большинство симптомов, отмеченных в опроснике выраженности симптомов, длится свыше трёх месяцев.

Особенности влияния симптомов посттравматического стрессового расстройства на различные аспекты жизни, в оценке обсле-

дованных внутренне перемещённых лиц представлены на рис. 3.

стью предоставления психопрофилактических и коррекционных мероприятий.

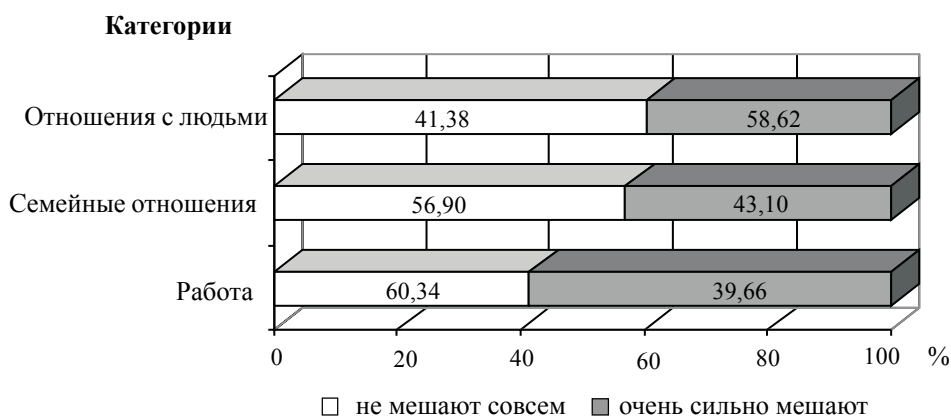


Рис. 3. Влияние симптомов посттравматического стрессового расстройства на различные аспекты жизни внутренне перемещённых лиц

Согласно приведённым данным, большинство обследованных считало, что имеющиеся симптомы негативно влияют на все сферы взаимодействия, прежде всего на взаимоотношения с окружающими людьми, реже на семейные отношения и работу.

Таким образом, результаты тестирования внутренне перемещённых лиц по опроснику выраженности симптомов посттравматического стрессового расстройства демонстрируют представленность симптомов у большинства обследованных.

Соответствие критериям А, В, С, D установлено у 20,67% анкетированных, что даёт возможность предположить у них наличие посттравматического стрессового расстройства и рекомендовать им обратиться за специализированной медицинской помощью.

Несмотря на то, что еще 79,33% анкетированных не соответствуют критерию А посттравматического стрессового расстройства согласно DSM V, у данной категории лиц выявлен широкий спектр симптомов посттравматического стрессового расстройства, что диктует необходимость их мониторинга, дообследования с оценкой психологического, психоэмоционального состояния, возможно-

Таким образом, проведённое исследование выявило значительную неудовлетворённость в жилищно-бытовой, профессиональной и трудовой, материальной сферах, а также в сфере семейных взаимоотношений.

Полученные с помощью шкалы PSM 25 данные подтвердили наличие психоэмоционального дискомфорта в группе анкетированных (63,8% обследованных), состояние выраженной нервно-психической напряжённости, негативных эмоциональных переживаний и психического дискомфорта, дезадаптации у части из них (6,9% обследованных).

Данные шкалы PSM 25 подтверждаются данными, полученными при оценке опросника посттравматического стрессового расстройства – по представленным в анкете данным можно предположить наличие у 20,67% обследованных посттравматического стрессового расстройства. Данная ситуация обуславливает необходимость проведения более детального обследования внутренне перемещённых лиц и оказания им квалифицированной помощи с применением широкого спектра методов коррекции для снижения нервно-психической напряжённости, психологической разгрузки, последующего мониторинга их состояния.

Литература

1. EPA Guidance mental health care of migrants / D. Bhugra, S. Gupta, M. Schouler-Ocak, I. Graeff-Calliess et al. // *European Psychiatry*. – 2014. – Vol. 29. – P. 107–115.
2. World Bank Group: Social, Urban, Rural & Resilience. Conflict in Ukraine: Socio-Economic Impacts of Internal Displacement and Veteran Return. Summary Report, 2017. Retrieved from <http://documents.worldbank.org/curated/en/S7W11497%2214803/pdf/>
3. Beiser M. Resettling refugees and safeguarding their mental health: Lessons learned from the Canadian refugee resettlement project / M. Beiser // *Transcultural Psychiatry*. – 2009. – Vol. 46 (4). – P. 539–583.

4. Carisius Kastrup M. Problems faced by women refugees. An overview / M. Carisius Kastrup // Abstracts of the 26th European Congress of Psychiatry. – March 2018. – Vol. 48. – P. S1–S766. – S0058.
5. Fetter J.C. Psychosocial response to mass casualty terrorism: guidelines for physicians / J.C. Fetter // *Prim Care Companion. J. Clin. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 57 (2). – P. 49–52.
6. Ключові повідомлення щодо внутрішнього переміщення, березень 2018 року. Available at: <http://unhcr.org.ua/attachments/article/244/2018%2003%20UNHCR%20UKRAINE%20Key%20Messages%20Briefing%20Note%20FINAL%20UA.pdf>.
7. Bayard Roberts. The burden of mental disorders and access to services among internally displaced persons in Ukraine / Roberts Bayard, Makhshvili Nino, Javakhishvili Jana // *The International Alert; GIP, Tbilisi; London School of Hygiene and Tropical Medicine. Mentioned in the International Medical Corps «Mental Health in Transition», 2017.*
8. Giacco D. Evidence on mental health care for forcibly displaced migrants: A review in collaboration with WHO Europe / D. Giacco // *26th European Congress of Psychiatry / Abstracts of the 26th European Congress of Psychiatry*. – March 2018. – Vol. 48. – P. S1–S766. – W0048.
9. Діагностика, терапія та профілактика медико-психологічних наслідків бойових дій в сучасних умовах : методичні рекомендації / П.В. Волошин, Л.Ф. Шестопалова, Н.О. Марута та ін. – Харків, 2014. – 79 с.
10. Методичні рекомендації щодо надання першої психологічної допомоги переміщеним особам / І.Я. Пінчук, О.О. Хаустова, Н.М. Степанова та ін. / за заг. ред. О.Л. Іванової. – Київ, 2014. – 44 с.
11. Lemyre L. Psychological Stress Measurement (PSM): A translation / L. Lemyre, R. Tessier, L. Fillion // *PQ: Universite Laval, 1991.*
12. Водопьянова Н.Е. Психодиагностика стресса / Н.Е. Водопьянова. – СПб.: Питер, 2009. – 22 с.
13. Психодиагностика толерантности личности / под ред. Г.У. Солдатовой, Л.А. Шайгеровой. – М.: Смысл, 2008. – 172 с.

References

1. Bhugra D., Gupta S., Schouler-Ocak M., Graeff-Calliess I., Deakin N.A., Qureshi A. et al. (2014). EPA Guidance mental health care of migrants. *European Psychiatry*, vol. 29, pp. 107–115.
2. World Bank Group: Social, Urban, Rural & Resilience. (2017). Conflict in Ukraine: Socio-economic impacts of internal displacement and veteran return. *Summary Report*. Retrieved from <http://documents.worldbank.org/curated/en/S7W11497%2214803/pdf/>
3. Beiser M. (2017). Resettling refugees and safeguarding their mental health: Lessons learned from the Canadian refugee resettlement project. *Transcultural Psychiatry*, vol. 46 (4), pp. 539–583.
4. Carisius Kastrup M. (March 2018). Problems faced by women refugees: An overview. *Abstracts of the 26th European Congress of Psychiatry*, vol. 48, pp. S1–S766. – S0058.
5. Fetter J.C. (2005). Psychosocial response to mass casualty terrorism: guidelines for physicians. *Prim Care Companion J. Clin. Psychiatry*, vol. 57 (2), pp. 49–52.
6. Kliuchovi povidomlennia shchodo vnutrishnoho peremishchennia, berezen 2018 roku [Key messages on internal displacement, March 2018.]. Available at: <http://unhcr.org.ua/attachments/article/2442018%2003%20UNHCR%20UKRAINE%20Key%20Messages%20Briefing%20Note%20FINAL%20UA.pdf> [in Ukrainian].
7. Bayard Roberts, Nino Makhshvili, Jana Javakhishvili (2017). *The burden of mental disorders and access to services among internally displaced persons in Ukraine*. The International Alert; GIP, Tbilisi; London School of Hygiene and Tropical Medicine. Mentioned in the International Medical Corps «Mental Health in Transition».
8. Giacco D. (March 2018). Evidence on mental health care for forcibly displaced migrants: A review in collaboration with WHO Europe. 26th European Congress of Psychiatry. *Abstracts of the 26th European Congress of Psychiatry*, vol. 48, pp. S1-S766. – W0048.
9. Voloshyn P.V., Shestopalova L.F., Maruta N.O. et al. (2014). *Diahnostyka, terapiia ta profilaktyka medyko-psykholohichnykh naslidkiv boiovykh dii v suchasnykh umovakh : metodychni rekomendatsii [Diagnostics, therapy and prevention of medical and psychological consequences of combat operations in modern conditions: methodical recommendations]*. Kharkiv, 79 p. [in Ukrainian].
10. Pinchuk I.Ya., Khaustova O.O., Stepanova N.M., Chaika A.V., Pinchuk A.O. (2014). *Metodychni rekomendatsii shchodo nadannia pershoi psykholohichnoi dopomohy peremishchenym osobam [Methodical recommendations for providing first psychological help to displaced persons]* O.L. Ivanova (Ed.). Kyiv, 44 p. [in Ukrainian].

11. Lemyre L., Tessier R., Fillion L. (1991). *Psychological Stress Measurement (PSM): A translation*. PQ: Universite Laval.

12. Vodopianova N.E. (2009). *Psyhodyahnostyka stressa [Stress psychodiagnosis]*. St. Petersburg: Piter, 22 p. [in Russian].

13. Soldatova H.U., Shaiherova L.A. (Eds.) (2008). *Psyhodiahnostika tolerantnosti lichnosti [Psychodiagnosics of Tolerance]*. Moscow: Smysl, 172 p. [in Russian].

Н.О. Марута, І.О. Явдак, Т.В. Панько, С.П. Колядко, В.Ю. Федченко, О.Є. Семікіна, Г.Ю. Каленська, К.І. Линська

ОСОБЛИВОСТІ ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я У ВНУТРІШНЬО ПЕРЕМІЩЕНИХ ОСІБ

Проведено анкетування 58 внутрішньо переміщених осіб. Встановлено значну незадоволеність у житлово-побутовій, професійній, трудовій, матеріальній сферах, а також у сфері сімейних взаємовідносин. Отримані дані свідчать про високий рівень у внутрішньо переміщених осіб психоемоційного дискомфорту (63,8%), стану вираженої нервово-психічної напруженості і психічного дискомфорту, дезадаптації у частини з них (6,9%). За представленими в анкеті даними можна припустити наявність у 20,67% анкетованих посттравматичного стресового розладу. Дана ситуація зумовлює необхідність проведення більш детального обстеження внутрішньо переміщених осіб і надання їм кваліфікованої допомоги із застосуванням широкого спектра методів корекції для зниження нервово-психічної напруженості, психологічного розвантаження, подальшого моніторингу їх стану.

Ключові слова: внутрішньо переміщені особи, психічне здоров'я, діагностика.

N.A. Maruta, I.A. Yavdak, T.V. Panko, S.P. Kolyadko, V.Yu. Fedchenko, Ye.Ye. Semikina, G.Yu. Kalenskaya, Ye.I. Linskaya

PECULIARITIES OF MENTAL HEALTH IN INTERNALLY DISPLACED PERSONS

The work presents the results of a survey of NAMN of Ukraine SI 58 internally displaced persons (IDPs). There is a significant dissatisfaction in the housing, professional and labor, material spheres, as well as in the sphere of family relations. The data obtained indicate a high level of psychoemotional discomfort in IDPs (63.8%); a state of expressed neuropsychic stress and mental discomfort, disadaptation in some of them (6.9%). According to the data presented in the questionnaire, it is possible to assume the presence of 20,67% of questioned PTSD. This situation makes it necessary to conduct a more detailed survey of IDPs and to provide them with qualified assistance using a wide range of correction methods to reduce neuropsychic tension, psychological unloading, and subsequent monitoring of their condition.

Keywords: internally displaced persons, mental health, diagnostics.

Надійшла до редакції 17.08.18

Контактна інформація

Марута Наталія Олександрівна – доктор медичних наук, професор, заступник директора ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології» НАМН України з науки, керівник відділу пограничної психіатрії ДУ ІНПН НАМН України.

Адреса: Україна, 61068, м. Харків, вул. Академіка Павлова, 46.

Тел.: +380577381142.

E-mail: mscience@ukr.net.

Явдак Ірина Олександрівна – кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ ІНПН НАМН України.

Панько Тамара Василівна – кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ ІНПН НАМН України.

Колядко Світлана Петрівна – доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ ІНПН НАМН України.

Федченко Вікторія Юрійівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ ІНПН НАМН України.

Семікіна Олена Євгеніївна – кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ ІНПН НАМН України.

Каленська Галина Юрійівна – кандидат психологічних наук, старший науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ ІНПН НАМН України.

Линська Катерина Ігорівна – аспірант відділу пограничної психіатрії ДУ ІНПН НАМН України.

УДК 616.858-008.6-082

И.С. Петухова¹, О.А. Васильева², О.Б. Бондарь¹

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины», г. Харьков

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА И КОМПЛЕКСНАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ НА РАННИХ СТАДИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Изучены эффективность и целесообразность комплексной медикаментозной терапии в виде базисной терапии неэрголиновым агонистом дофаминовых рецепторов Мирепексом (прамипексол) и нейропротекторными препаратами (ноофен, милдронат, витамин Е, кавинтон) у больных с болезнью Паркинсона на ранних стадиях заболевания. Дана положительная оценка применения данного медикаментозного комплекса в виде снижения проявлений двигательных, вегетативных, психоастенических нарушений у больных с болезнью Паркинсона на ранних стадиях заболевания, а также возможности профилактики быстрого прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: *болезнь Паркинсона, Мирепекс, шкала Хен и Яра, комплексная терапия.*

Введение

Болезнь Паркинсона страдает около 7–10 млн человек на земном шаре. Данную патологию диагностируют примерно в 120–180 случаях на 100 тыс. населения. У 85–90% пациентов болезнь носит первичный идиопатический характер (точная причина неизвестна), 15–25% пациентов имеют генетическую отягощённость по болезни Паркинсона. У мужчин эта болезнь развивается несколько чаще (приблизительно в 1,5 раза), чем у женщин [1–7].

В Украине в 2011 г., согласно данным официальной статистики Министерства здравоохранения Украины, зарегистрировано 23076 больных с болезнью Паркинсона, что на 100 тыс. населения составляет 61,4 случая. Ежегодно болезнью Паркинсона заболевают от 2000 до 2500 жителей Украины [1, 2].

Болезнь Паркинсона – наиболее частое заболевание пожилого возраста (после 60 лет её распространённость достигает 1–4% от общей патологии) [1–3, 8]. Процесс старения проявляется уменьшением объёма и массы головного мозга и уменьшением числа синаптических связей; кроме уменьшения числа церебральных рецепторов, имеет место и медиаторная церебральная недостаточность.

Согласно современному определению, болезнь Паркинсона – хроническое прогресси-

рующее заболевание головного мозга, обусловленное дегенерацией дофаминергических нейронов nigrostriарной субстанции с накоплением в них белка альфа-синуклеина и образованием особых внутриклеточных включений (телец Леви), соответственно понижением содержания дофамина, что клинически проявляется сочетанием гипокинезии с ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, а также широким спектром немоторных проявлений (психических, вегетативных, сенсорных и др.) [1, 2]. Nigrostriарный путь является одним из трёх основных дофаминовых путей головного мозга: nigrostriарный (двигательная активность, экстрапирамидная система), мезокортикальный (пути мотивации и эмоциональные реакции), мезолимбический (продуцирование чувства удовольствия, ощущение желаний и награды), которые тесно взаимосвязаны.

Нейродегенеративную нуклеинопатию при болезни Паркинсона обуславливают генетическая предрасположенность, а также следующие патогенетические механизмы: нарушение функционирования митохондрий и избыточное образование активных форм кислорода (окислительный стресс), увеличение внутриклеточной концентрации кальция в результате воздействия избыточного количества возбуждающих аминокислот (феномен

© И.С. Петухова, О.А. Васильева, О.Б. Бондарь, 2018

эксайтотоксичности), воспалительная реакция микроглии.

Современная концепция лечения данной болезни предполагает два стратегических подхода: поиск средств, способных замедлить или остановить её прогрессирование, и создание новых более эффективных способов симптоматической терапии. Планируя стратегию лечения, врач имеет в своём арсенале потенциально разные варианты медикаментозной терапии, оперативное лечение, нелекарственные терапевтические подходы, адаптивные мероприятия и методы социальной поддержки больных [1–3, 8].

Принципы медикаментозной терапии болезни Паркинсона в значительной степени основаны на современных представлениях о функционировании дофаминергического сигнала и патогенезе нейродегенеративных заболеваний. Они направлены на увеличение синтеза дофамина в мозге, стимулирование дополнительного выброса дофамина из пресинаптической терминали и блокирование его обратного поглощения пресинаптическими структурами, задержку распада (катаболизма) дофамина, стимулирование постсинаптических дофамин-рецепторов, препятствие прогрессирующей гибели нейронов и замедление течения заболевания [3, 8].

Начальная стадия заболевания сопровождается обычно слабо- или умеренно выраженными клиническими проявлениями, которые вполне успешно можно контролировать не леводопой, а менее сильнодействующими дофаминергическими средствами, не содержащими леводопу [3]. К числу таких препаратов относятся амантадины (амантин, мидантан и ПК-Мерц), селективные ингибиторы MAO (юмекс, селегилин) и, конечно, агонисты дофаминовых рецепторов (аналоги дофамина по химической структуре: прамипексол, бромокриптин, перголид и др.). На сегодняшний день это самая многочисленная группа противопаркинсонических средств, список которых продолжает пополняться всё новыми и новыми формами.

Ограниченность периода высокой эффективности препаратами леводопы заставляет откладывать назначение дофаминергических препаратов до того момента, когда другие противопаркинсонические средства окажутся не в состоянии корректировать нарастающие двигательные нарушения. Ряд исследований показал, что агонисты дофамин-рецепторов у части больных не уступают по эффективно-

сти препаратам леводопы и позволяют отсрочить их назначение или снизить дозы без потери эффективности с минимальными побочными эффектами [1–8]. Именно этот комплекс фармакологических средств рекомендуется для лечения начальных (I–II) стадий болезни Паркинсона. Лечение начальных стадий заболевания указанными средствами возможно как в виде монотерапии, так и в виде различных комбинаций перечисленных препаратов.

Учитывая общие патогенетические механизмы нейродегенеративных поражений мозга, перспективным направлением следует считать добавление к специфическому дофамин-стимулирующему лечению у больных с болезнью Паркинсона различных нейропротекторных и антиоксидантных препаратов [5–10]. Однако изучению применения комплексной медикаментозной коррекции на ранних стадиях болезни Паркинсона уделено недостаточно внимания, что снижает эффективность лечения и профилактики прогрессирования течения паркинсонизма. Больные болезнью Паркинсона требуют комплексного лечения для снижения осложнений дофаминергической терапии, улучшения качества жизни и сохранения работоспособности на ранних стадиях заболевания [1, 3, 6]. Всё изложенное побудило нас провести данное исследование.

Цель работы – изучить эффективность и целесообразность комплексной медикаментозной терапии в виде базисной терапии неэрголиновым агонистом дофаминовых рецепторов Мирапексом (прамипексол) и нейропротекторными препаратами (ноофен, милдронат, витамин E, кавинтон) у больных с болезнью Паркинсона на ранних стадиях заболевания.

Материал и методы

В исследование были включены 17 человек, 10 мужчин и 7 женщин, в возрасте от 47 до 75 лет. Период наблюдения 3–6 месяцев. Все больные были распределены на две группы. Первую группу составили 8 человек с болезнью Паркинсона I–II стадий, получавших базисную терапию + комплексную медикаментозную терапию; 2-ю – 9 человек с болезнью Паркинсона I–II стадий, получавших только противопаркинсоническую терапию (таблица). Для дифференциальной диагностики и оценки эффективности терапии больным было предложено пройти шкалу Хен и Яра (M. Hoehn, M.D. Jahr, 1967). Также все больные проходили тщательное клинико-неврологическое, соматическое и инструмен-

Таблиця 1. Розподілення хворих з захворюванням Паркінсона за групами

Група хворих з захворюванням Паркінсона	Пол		Стадія захворювання		Форма захворювання		Тривалість захворювання	
	чол	жін	I	II	акинетико-ригидно-дрожательная	ригидно-акинетико-дрожательная	2-3 роки	5 років
1-я з комплексною терапією	5	3	5	3	4	4	4	4
2-я з базисною терапією	5	4	4	5	5	4	6	3
Всього (чол)	10	7	9	8	9	8	10	7

тальне обстеження. Клиничко-неврологічне обстеження включало аналіз пред'являемих скарг, об'єктивну оцінку неврологічного статусу хворого, анамністичні дані про хворого і його найближчих родичів – зв'язок захворювання з екзогенними впливами (травмами, інфекціями, інтоксикаціями, опухлями і пр.). Соматичний статус всіх включених в дослідження пацієнтів був компенсованим.

Результати і їх обговорення

Виконано аналіз особливостей перебігу захворювання Паркінсона в залежності від стадії захворювання і його лікування, розроблено схему комплексного лікування хворих на ранніх стадіях захворювання з урахуванням патогенезу захворювання і можливих ускладнень дофамінергічних препаратів, вивчено ефективність і цілесобразність комплексної медикаментозної терапії в формі базисної терапії неерголіновим агоністом дофамінових рецепторів Мирапексом (прамипексол) і нейропротекторними препаратами (ноофен, милдронат, вітамін Е, кавінтон) у хворих з захворюванням Паркінсона з початковими стадіями захворювання.

Після неврологічного обстеження і тестування за шкалою Хен і Яра (M. Hoehn, M.D. Jahrg, 1967) у пацієнтів 1-ї групи в 5 випадках (62,5%) була виявлена I стадія захворювання в формі односторонньої ригідності кінцівок і обмеженої руховості (акинезії), легкого геміпаркінсонічного тремору спокою, в 3-х випадках (37,5%) – II стадія захворювання в формі двохстороннього проявлення моторних симптомів (білатеральний паркінсонізм) і деяких немоторних вегетативних дисфункцій і легкої інсомнії без ознак порушення рівноваги.

У 2-ї групі після обробки даних кліничко-неврологічного обстеження і те-

стирування за шкалою Хен і Яра у 4-х хворих (44,5%) була діагностована I стадія – тремор, акинезія і ригідність, мають односторонній характер (геміпаркінсонізм), у 5 хворих (55,5%) – II стадія в формі білатеральних моторних симптомів без ознак порушення рівноваги, також легких вегетативних і емоціональних порушень. Скарги на деяке зниження працездатності і соціальної активності пред'являли всі пацієнти обох груп. Хворі 2-ї групи отримували тільки базисну терапію – неерголіновий агоніст дофамінових рецепторів Мирапекс (1,5 мг/сут в 3 прийоми) довго.

Всі хворі 1-ї групи в перебігу 3-х місяців спостереження отримували базисну протипаркінсонічну терапію в формі неерголінового агоніста дофамінових рецепторів Мирапекса (1,5 мг/сут в 3 прийоми) + комплексну терапію (ноофен, милдронат, вітамін Е, кавінтон). Додаткова терапія проводилася за індивідуально розробленою схемою, представленою в табл. 2.

Після проведеного комплексного лікування в перебігу 3-х місяців у 5 хворих 1-ї групи з початковими (I–II) стадіями захворювання Паркінсона була виявлена позитивна неврологічна динаміка в формі зменшення вираженості моторних симптомів – тремора, акинезії, ригідності при односторонньому ураженні (в середньому на 50%) і зниження вегетативних і психоемоціональних проявів на 80%, у 2-х хворих з білатеральним паркінсонізмом також було відзначено зниження рухових порушень (в середньому на 40%) з покращенням немоторних проявів. У одного хворого з II стадією захворювання Паркінсона не було вираженої позитивної динаміки, так як в час лікування виникли несподівані психоемоціональні навантаження за сімейними обставинами. Після застосування додаткової

Таблиця 2. Типи лікування больних с болєзньє Паркінсона

Назначеніє	1-я недєля	2-я недєля	3-я недєля	4-я–12-я недєля
<i>Базєвая тератія для больных 1-ї и 2-ї групп</i>				
Мирапекс	0,125 мг 3 раза/сут (0,375 мг/сут)	0,25 мг 3 раза/сут (0,75 мг/сут)	0,5 мг 3 раза/сут (1,5 мг/сут)	0,5 мг 3 раза/сут (1,5 мг/сут)
<i>Дополнительная тератія для больных 1-ї групп</i>				
Ноофен	по 250 мг 2 раза/сут	по 250 мг 3 раза/сут	по 250 мг 2 раза/сут	по 250 мг 1 раза/сут
Милдронат	по 250 мг 2 раза/сут	по 250 мг 2 раза/сут	по 250 мг 2 раза/сут	по 250 мг 1 раза/сут
Витамин Е	100 мг 1 раз/сут	100 мг 1 раз/сут	100 мг 1 раз/сут	
Кавинтон	в/в капельно в дозе 5 мг в 100 мл 0,9% раствора NaCl через день № 3	в/в капельно в дозе 5 мг в 100 мл 0,9% раствора NaCl через день № 3	по 5 мг 3 раза/сут	по 5 мг 2 раза/сут

ной тератії пацієнти 1-ї группи в 90% отметили повышение активности и работоспособности, что привело к улучшению качества их жизни.

Нежелательных серьёзных побочных явлений во время лечения у пациентов обеих групп выявлено не было.

При сравнении эффективности лечения и динамики неврологических симптомов у больных 2-ї группи с начальными (I–II) стадиями болєзни Паркінсона на фоне базовой тератії в виде неэрголинового агониста дофаминовых рецепторов Мирапекса (1,5 мг/сут в 3 приєма) были получены следующие результаты: у 3-х (33,3%) больных с I стадией и 2-х (22,2%) со II отмечалось улучшение моторных функций, у 3-х больных неврологическая картина стабилизировалась без отрицательной динамики. У больных с позитивной симптоматикой отмечалось также улучшение активности и эмоционального фона. У одного больного отмечались побочные дозозависимые эффекты от дофамин-агонистов (сонливость и гипотензия), поэтому пришлось корректировать дозу Мирапекса 1,5 мг/сут с возвратом до 0,75 мг/сут, после чего побочные явления купировались. Однако в связи с тем, что не отмечалось никакой положительной динамики моторных симптомов, больному было рекомендовано перейти на приєм Леводопы/карбидопы.

Таким образом, на фоне применения неэрголинового агониста дофаминовых рецепторов Мирапекса (в дозах 1,5 мг/сут в 3 приєма) у больных с начальными (I–II) стадиями болєзни Паркінсона в обеих исследуемых группах была отмечена положительная дина-

мика в виде регресса неврологической патологии – нормализация моторных функций и снижение немоторных проявлений болєзни Паркінсона.

У пациентов 1-ї группи на фоне комплексного лечения с добавлением нейропротекторной и антиоксидантной тератії позитивный эффект в 58,8% был более выраженным со стороны как уменьшения моторной симптоматики, так и немоторных проявлений, улучшения общего состояния и качества жизни.

Сказанное свидетельствует о хорошем положительном эффекте применения комплексного лечения больных с начальными стадиями болєзни Паркінсона (базисной противопаркинсонической тератії неэрголиновым агонистом дофаминовых рецепторов Мирапексом (прамипексол) и нейропротекторными препаратами (ноофен, милдронат, витамин Е, кавинтон) для патогенетического воздействия на механизмы поражения головного мозга. Мирапекс (прамипексол) в среднетерапевтических дозах, как агонист дофаминовых рецепторов, за счєт стимулирования дофаминовых рецепторов в полосатом теле уменьшает дефицит двигательной активности, защищает дофаминовые нейроны от дегенерации, возникающей в ответ на ишемию или метамфетаминовую нейротоксичность, и показывает достаточную эффективность и хорошую переносимость, позволяет проявить терапевтический эффект при минимизации суточных доз и побочных эффектов у пациентов с ранними стадиями болєзни Паркінсона. Комплекс ноотропных и антиоксидантных средств в свою очередь усиливает нейропротекторный

и терапевтический эффект противопаркинсонической терапии неэрготиновыми агонистами дофаминовых рецепторов.

Мы планируем и в дальнейшем вести динамическое наблюдение за больными с данной патологией, а особенно за больными, у которых не было положительной динамики,

проводить коррекцию противопаркинсонических базовых препаратов и улучшать тактику комплексной патогенетической фармакологической терапии для возможности отсрочить темпы прогрессирования паркинсонизма, добиться контроля симптомов заболевания и улучшить качество жизни больного.

Литература

1. Вопросы и ответы в неврологии: справочник врача / под ред. Т.С. Мищенко. – К. : ООО «Доктор-Медиа», 2012. – С. 423.
2. Рекомендації щодо діагностики та лікування хвороби Паркінсона (ч. I) / І.М. Карабань, В.В. Безруков, Ю.І. Головченко, В.І. Цимбалюк // *НейроNews*. – 2017. – № 9 (92). – С. 33–58.
3. *Карабань І.Н.* Леводоба/карбидоба пролонгированного высвобождения в лечении болезни Паркинсона / И.Н. Карабань // *Международный неврологический журнал*. – 2018. – № 3 (97). – С. 74–75.
4. *Петухова І.С.* Особенности медикаментозной коррекции астенического синдрома у больных симптоматической эпилепсией / И.С. Петухова, О.А. Васильева // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2016. – № 4 (63). – С. 108–111.
5. *Jankovic J.* Parkinson's disease: clinical features and diagnosis / J. Jankovic // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2008. – Vol. 79, № 4. – P. 368–376.
6. Parkinson's Foundation // <http://parkinson.org>
7. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Chapter 449: Parkinson's disease and other movement disorders // <https://accessmedicine.mhmedical.com>
8. Рекомендації щодо діагностики та лікування хвороби Паркінсона (ч. II) / І.М. Карабань, В.В. Безруков, Ю.І. Головченко, В.І. Цимбалюк // *НейроNews*. – 2017. – № 10 (93). – С. 50–68.
9. *Голубев В.Л.* Алгоритм лечения ранних стадий болезни Паркинсона / В.Л. Голубев // *Нервные болезни*. – 2005. – № 4. – С. 9–13.
10. *Васильева О.А.* Некоторые особенности неврологических нарушений и вегетативной деятельности у больных эпилепсией и их медикаментозная коррекция / О.А. Васильева, Г.Ф. Череватенко, И.С. Петухова // *Вісник епілептології*. – 2011. – № 5 (35–36). – С. 60–68.

References

1. Mishchenko T.S. (Ed.) (2012). *Voprosy i otvety v nevrolohii: spravochnik vracha* [Questions and answers in neurology: a doctor's handbook]. Kyiv : ООО «Doktor-Media», 423 p. [in Russian].
2. Karaban I.M., Bezrukov V.V., Holovchenko Yu.I., Tymbaliuk V.I. (2017). Rekomendatsii shchodo diahnostryky ta likuvannia khvoroby Parkinsona (ch. 1) [Recommendations for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease (Part I)], *NeiroNews*, № 9 (92), pp. 33–58 [in Ukrainian].
3. Karaban I.N. (2018). Levodopa/karbidopa prolonhirovanoho vysvobozhdeniia v lechenii bolezni Parkinsona [Levodopa/carbidopa prolonged release in the treatment of Parkinson's disease]. *Mezhdunarodnyi nevrolohicheskii zhurnal – International Neurological Journal*, № 3 (97), pp. 74–75 [in Russian].
4. Petukhova I.S., Vasilieva O.A. (2016). Osobennosti medikamentoznoy korrektsii astenicheskoho sindroma u bolnykh simptomaticheskoi epilepsii [Features of drug correction of asthenic syndrome in patients with symptomatic epilepsy]. *Eksperimentalna i klinichna meditsina – Experimental and Clinical Medicine*, № 4 (63), pp. 108–111 [in Russian].
5. Jankovic J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 79, № 4, pp. 368–376.
6. *Parkinson's Foundation* // <http://parkinson.org>
7. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Chapter 449: Parkinson's disease and other movement disorders // <https://accessmedicine.mhmedical.com>
8. Karaban I.M., Bezrukov V.V., Holovchenko Yu.I., Tymbaliuk V.I. (2017). Rekomendatsii shchodo diahnostryky ta likuvannia khvoroby Parkinsona (ch. II). [Recommendations for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease (Part II)]. *NeiroNews*, № 10 (93), pp. 50–68 [in Ukrainian].

9. Golubev V.L. (2005). Algoritm lecheniya rannikh stadiy bolezni Parkinsona [The algorithm for the treatment of early stages of Parkinson's disease]. *Nervnyie bolezni – Nervous diseases*, № 4, pp. 9–13 [in Russian].

10. Vasilieva O.A., Cherevatenko H.F., Petukhova I.S. (2011). Nekotoryie osobennosti nevrolohicheskikh narushenii i vehetativnoi deiatelnosti u bolnykh epilepsiei i ikh medikamentoznaia korrektsiia [Some features of neurological disorders and vegetative activity in patients with epilepsy and their medical correction]. *Visnyk epileptologii – News of the Epiphology*, № 5 (35–36), pp. 60–68 [in Russian].

I.S. Петухова, О.А. Васильєва, О.Б. Бондар

ХВОРОБА ПАРКІНСОНА І КОМПЛЕКСНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ НА РАННІХ СТАДІЯХ ЗАХВОРЮВАННЯ

Вивчено ефективність і доцільність комплексної медикаментозної терапії у вигляді базисної терапії неерголіновим агоністом дофамінових рецепторів Мірапексом (праміпексол) і нейропротекторними препаратами (ноофен, мілдронат, вітамін Е, кавінтон) у хворих з хворобою Паркінсона на ранніх стадіях захворювання. Дана позитивна оцінка застосуванню даного медикаментозного комплексу у вигляді зниження проявів рухових, вегетативних, психоастеничних порушень у хворих з хворобою Паркінсона на ранніх стадіях захворювання, а також можливості профілактики швидкого прогресування захворювання.

Ключові слова: хвороба Паркінсона, Мірапекс, шкала Хен і Яра, комплексна терапія.

I.S. Petukhova, O.A. Vasilyeva, O.B. Bondar

PARKINSON'S DISEASE AND INTEGRATED MEDICAMENTAL THERAPY AT THE EARLY STAGES OF DISEASE

The article contains data on the study of the effectiveness and usefulness of complex medication in the form of a basic therapy with the nonergolin agonist dopamine receptors Mirapex (pramipexole) and neuroprotective drugs (noophen, mildronate, vitamin E, cavinton) in patients with Parkinson's disease in the early stages of the disease. A positive evaluation of the use of this medication complex in the form of decreased motor, vegetative, psychoasthenic disorders in patients with Parkinson's disease in the early stages of the disease, as well as the possibility of preventing rapid disease progression is given.

Keywords: Parkinson's disease, Mirapex, scale of Hoekh and Jahr, complex therapy.

Надійшла до редакції 30.08.18.

Відомості про авторів

Петухова Ілона Серопівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології і нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: Україна, 61176, м. Харків, вул. Амосова, 58.

Тел.: +380503236528.

E-mail: ilonaspetukhova@gmail.com

Васильєва Ольга Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент, старший науковий співробітник відділу невідкладної наркології і психіатрії ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології НАМН України».

Бондар Оксана Борисівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри неврології і нейрохірургії Харківської медичної академії післядипломної освіти.

ХІРУРГІЯ

УДК 616.34-008.46-089-089.819.3:616.34-007.27У

В.В. Бойко¹, В.З. Микитин¹, В.Я. Пак², В.В. Макаров³, Л.Г. Тарасенко³¹ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева

АМН України», м. Харків

² Сумський державний університет³ Харківський національний медичний університет**НАЗОІНТЕСТИНАЛЬНА ІНТУБАЦІЯ І КОРЕКЦІЯ
ЕНТЕРАЛЬНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ
ПРИ СПАЙКОВІЙ НЕПРОХІДНОСТІ КИШЕЧНИКА**

Розроблено методику передопераційної ендоскопічної назоеюнальної інтубації кишечника, яка дозволяє запобігати розширенню операційної рани, полегшити її виконання та знизити травматизм операції. Назоінтестинальне дренування тонкої кишки з проведенням комплексу лікувальних заходів сприяло швидкому регресу синдрому ентеральної недостатності, відновленню функції кишечника у більшості досліджених хворих. Показанням до припинення ентерального зондового харчування і видалення назоінтестинального зонда були відновлення моторно-евакуаторної функції кишечника, ліквідація клінічних і лабораторних ознак ендотоксикозу та нормалізація головних показників гомеостазу. Використання розробленої тактики лікування у хворих, оперованих з приводу гострої спайкової непрохідності кишечника, сприяло зниженню кількості ускладнень, ранньому відновленню функції травного каналу, скороченню термінів перебування хворих у стаціонарі.

Ключові слова: гостра спайкова непрохідність кишечника, хірургічне лікування, назоінтестинальна інтубація, синдром ентеральної недостатності.

Вступ

У загальнохірургічній практиці фахівцям найчастіше доводиться мати справу з гострою спайковою непрохідністю кишечника як з формою прояву спайкової хвороби, що вимагає екстреної допомоги. Це одна з найбільш складних проблем в абдомінальній хірургії [1, 2].

Летальність до теперішнього часу зберігається досить високою – від 4,00 до 9,43% [3–5]. Це обумовлено тим, що хірургічне втручання, що забезпечує механічну прохідність кишок, не ліквідує, а навпаки, посилює такі ускладнення, як парез кишечника, інтоксикація, порушення мікроциркуляції в кишці та її брижі. Незважаючи на досягнення сучасної науки і практичної медицини, проблема гострої спайкової непрохідності кишечника повністю не вирішена [6].

Метою хірургічного лікування гострої спайкової непрохідності кишечника є відновлення кишкового пасажу та профілактика рецидиву спайкової непрохідності. Для вирішення поставлених завдань беруться до уваги характер і поширеність спайкового процесу, рівень кишкової непрохідності, стан кишкової стінки і мезентеріального кровотоку, вираженість перитоніту, ступінь порушення гомеостазу [7, 8].

У перед- і післяопераційному періоді добре зарекомендував себе такий простий метод, як декомпресія травного каналу за допомогою назогастральної та назоінтестинальної інтубації [8–11], однак тривале перебування інтубаційної трубки в кишечнику обмежує її рухливість і, навпаки, сприяє утворенню вісцеро-вісцеральних зрощень [7].

© В.В. Бойко, В.З. Микитин, В.Я. Пак та ін., 2018

Таким чином, до теперішнього часу проблема ранньої діагностики, профілактики та лікування гострої спайкової непрохідності кишечника залишається не до кінця з'ясованою. Профілактика гострої спайкової непрохідності кишечника має бути спрямована: 1) на зменшення травми очеревини при виконанні первинних або повторних операцій; 2) на зниження запалення в зоні операції; 3) на обмеження пошкоджених серозних поверхонь за допомогою бар'єрних засобів.

Мета дослідження – покращення результатів лікування хворих на гостру спайкову непрохідність кишечника шляхом удосконалення методик інтубації кишечника і корекції синдрому ентеральної недостатності.

Матеріал і методи

Проаналізовано результати хірургічного лікування 32 пацієнтів обох статей у віці від 32 до 71 року, оперованих з приводу гострої спайкової непрохідності кишечника. За реалізацією лікувальної програми хворі були розподілені на дві групи: 1-шу (порівняння) групу склали 17 пацієнтів, у яких лікування проводилося за загальноприйнятими методиками; у 2-гу (основну) ввійшли 15 пацієнтів, пролікованих із застосуванням розробленої тактики.

Діагностична програма у хворих обох груп, крім збору анамнезу, об'єктивного огляду, променевого методів діагностики, включала дослідження в динаміці лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ), розрахунок якого виконували при госпіталізації, перед операцією, в 1-шу, 3-тю, 7-му та 10-ту добу післяопераційного періоду, а також рівня С-реактивного білка (СРБ) сироватки крові, визначення якого проводили за допомогою тест-системи фірми CORMAY для напівкількісного аналізу. Ендовідеолапароскопічні маніпуляції у хворих виконували на стійці «ЕндоМИТ», ультразвукове дослідження (УЗД) – за допомогою апарату «Siemens Sonoline G-50» (Німеччина), а також ультразвукової системи «Toshiba Aplio XG» (Японія). Стандартне УЗД було ефективно застосовано нами для діагностики стадії синдрому ентеральної недостатності при гострій спайковій непрохідності кишечника у пацієнтів основної групи.

Ознаками синдрому ентеральної недостатності I ступеня були наступні: відсутність газу в тонкій кишці в перші 4–5 годин захворювання, відсутність вільної рідини в черевній порожнині, при цьому спостерігали потовщення стінок тонкої кишки, помірне розши-

рення її діаметра. Синдром ентеральної недостатності II ступеня проявлявся акінезією тонкої кишки, рефлекторним порушенням кровообігу в стінці кишки, а також накопиченням рідини в просвіті кишки. Синдром ентеральної недостатності III ступеня на ультрасонограмах проявлявся прогресуванням розтягування петель товстої кишки, внаслідок чого збільшувався внутрішньокишковий тиск з підвищенням венозного тиску в мезентеріальних судинах, що в подальшому призводило до виражених порушень всмоктування і виходу рідини за межі кишечника у вільну порожнину очеревини. Синдром ентеральної недостатності II ступеня в нашому дослідженні діагностовано у 7 пацієнтів, синдром ентеральної недостатності III ступеня – у 8 хворих основної групи. У післяопераційному періоді здійснювався динамічний УЗ-контроль.

Пацієнти обох груп оперовані з лапаротомного доступу в умовах загального знеболювання після проведення передопераційної підготовки. Антибактеріальна терапія здійснювалася за принципом деескалації.

Інтубація тонкої кишки у хворих групи порівняння виконувалась у 7 пацієнтів трансназально, у 9 – трансцекально, при цьому всім хворим цієї групи виконувалася широка середина лапаротомія. Були труднощі при виконанні трансназальної інтубації у пацієнтів групи порівняння, які в основному виникали при анатомічних особливостях носових ходів, короткої шиї, гастроптозі, спайковому процесі верхнього поверху черевної порожнини. Попри все цим пацієнтам було проведено інтестинальне дренивання. Певні труднощі в ряді випадків виникали при введенні недостатньо твердого дренажу. У зв'язку з цим у пацієнтів основної групи перед безпосереднім усуненням перешкоди проводили ендоскопічну назоєюнальну інтубацію кишки за розробленою нами методикою. Під час проведення фіброгастроуденоскопії (ФГДС) виконували назоєюнальну інтубацію, при цьому для надання твердості зонда використовували гнучкий металевий провідник, у якості якого можна використовувати біопсійні щипці фіброгастроуденоскопа. Після виконання лапаротомії, коли було знешкоджено перешкоду, подальшу назоінтестинальну інтубацію виконували вручну шляхом поетапного нанизування кишки на зонд. Слід зазначити, що даний прийом був застосований у 8 пацієнтів, яким «проекційну» лапаротомію виконували на підставі локалізації спайкового процесу за да-

ними УЗД і відеолапароскопії (у всіх цих пацієнтів удалося без розширення операційної рани легко провести зонд у тонку кишку), а також у двох пацієнтів зі спайковим процесом ІV ступеня за класифікацією О.І. Блинникова [12].

Для тотальної інтубації тонкої кишки у хворих основної групи застосовували одно- і двопросвітні зонди довжиною 2,5–3,0 м і зовнішнім діаметром 6–8 мм, з бічними отворами діаметром 1,5–2,5 мм (рис. 1).



Рис. 1. Загальний вигляд зонда ЗЖКС-25 для тотальної інтубації кишечника:

1 – наконечник; 2 – отвори в перегородці; 3 – отвори аспіраційного каналу; 4 – трубка; 5 – аспіраційний канал; 6 – перфузний канал; 7 – отвір для потоку повітря

Для інтубації початкових відділів тонкої кишки (40–50 см від зв'язки Трейтца) використовували багатофункціональний двоканальний силіконовий зонд ЗКС № 21, призначений для аспірації кишкового вмісту, проведення тестових досліджень травлення і всмоктування та ентерального зондового харчування (рис. 2).

до пристрою активної аспірації з розрядженням 40–60 мм вод. ст. і аспірували вміст тонкої кишки. Відразу після цього здійснювали кишковий лаваж ізотонічним сольовим розчином (при цьому стежили за відповідністю балансу введеної і евакуйованої рідини). В післяопераційному періоді, починаючи з перших годин від моменту завершення операції, внутрішньокишковий лаваж проводили сольовими електролітними розчинами в поєднанні з

введенням ентеросорбентів у добовій дозі 50–100 г. З метою зниження ендогенної інтоксикації, що виникає внаслідок гіпоксії кишкової стінки, використовували препарати, що покращують мікроциркуляцію, а для стимуляції моторно-евакуаторної функції кишечника застосовували прокінетики. Слід зазначити, що парентеральне харчування в післяоперацій-

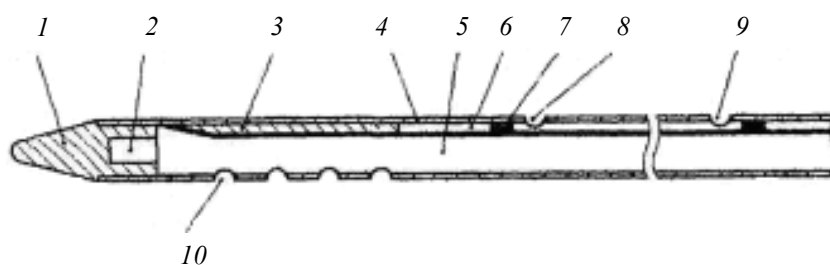


Рис. 2. Загальний вигляд зонда ЗКС № 21:

1 – рентгенконтрастний наконечник; 2 – гніздо для направителя; 3 – рентгенконтрастний гнучкий стрижень; 4 – трубка; 5 – аспіраційний канал; 6 – перфузійний канал; 7 – пробка з рентгенконтрастною міткою; 8, 9 – отвори; 10 – отвори для розвідної трубки перфузійного каналу

Перед трансназальною інтубацією тонкої кишки сток із шлунка виконували через товстий зонд.

Найважливішою умовою ведення хворих з назоінтестинальною інтубацією був догляд за зондом і методично правильне виконання ентеральної детоксикації – декомпресії, внутрішньокишкового лаважу, ентеросорбції, селективної деконтамінації кишечника.

Під час операції після завершення інтубації проксимальний кінець зонда під'єднували

тому періоді забезпечувалося в основному введенням 10%-вого розчину глюкози. З метою зменшення постішемичного пошкодження кишкової стінки і відновлення енергетичного потенціалу ентероцитів в ранні післяопераційні терміни застосовували ентеральне введення поживних сумішей. При цьому використовували різні за механізмом дії препарати, що володіють цитопротекторним ефектом. Ентеральне їхнє введення проводилося фракційним способом через 1 годину після

сеансу кишкового лаважу з ентеросорбентами. Після введення лікарських сумішей назоінтестинальний зонд перетискали на 30–40 хв. У окремих хворих з важким ступенем ендотоксикозу внутрішньокишковий лаваж, ентеросорбцію і внутрішньокишкове введення лікарських препаратів починали вже під час операції, одразу після виконання назоінтестинальної інтубації і ліквідації гострої тонкокишкової непрохідності. Всім хворим лікарські суміші вводили в просвіт кишки 3 рази на добу протягом 1–3 діб після операції.

У ранньому післяопераційному періоді у цієї категорії пацієнтів контролювали відновлення всмоктувальної функції тонкої кишки, що визначалося відсутністю рівної глікемічної кривої після навантаження глюкозою і всмоктуванням сольового електролітного розчину в межах 65–95% від введеної кількості при сегментарній ентероперфузії, що служили підставою для розширення обсягу ентерального зондового харчування з включенням до його складу електролітно-мономерної суміші за методикою А.М. Уголева [4]. При відсутності рівної глікемічної кривої (підвищення рівня глюкози крові $> 1,0$ ммоль / л) проводили донавантаження крохмалем за тією ж методикою. Добовий обсяг електролітно-мономерної суміші до 2–3 діб після операції при швидкості введення до 100 мл/год доводили до 2000 мл/добу, а енергоємність – до 2000 ккал/добу. Відновлення пристінкового травлення дозволяло з 3-ї–4-ї доби після операції відмовитися від проведення внутрішньокишкового лаважу з ентеросорбцією і проводити ентеральне зондове харчування полісубстратними, збалансованими 10%-вими, а на 5-ту–6-ту добу і 20%-вими стандартними сумішами для ентерального зондового харчування. Добовий об'єм 10%-вої суміші до 3–5 діб після операції при швидкості введення до 100 мл/год сягав 2000 мл/добу. При збереженні назоінтестинального зонда після переходу на 20%-ву суміш парентеральне харчування припиняли, і весь об'єм нутриційної терапії здійснювали ентерально, введенням 2500–3000 мл/добу (2500–3000 ккал) полісубстратної суміші. До складу поживних сумішей включали ферментні препарати, які рівномірно змішували з поживною сумішшю. Завдяки низькій в'язкості сумішей, ми відмовилися від застосування медичних насосів, і ентеральне зондове харчування проводили гравітаційним методом за допомогою інфузійних крапельних систем.

Для досягнення найбільш повного усунення ентерогенного джерела інтоксикації важливим заходом був лаваж кишечника в поєднанні з ентеральним уведенням антибіотиків або ентеросорбентів. Препаратами вибору для селективної деконтамінації кишечника є гентаміцин (тобраміцин) і поліміксин, сумарна чутливість до яких у грамнегативної мікрофлори, за нашими даними, перевищувала 50%. Режим селективної деконтамінації полягав у наступному: комплекс препаратів вводили в просвіт тонкої кишки через назоінтестинальний зонд у 200 мл ізотонічним розчином NaCl 4 рази на добу через 2–4 години після переведення хворого з операційної у відділення інтенсивної терапії. Обов'язковою умовою було проведення фракційного лаважу тонкої кишки ізотонічним розчином NaCl до введення препаратів у зонд з метою максимального зниження ефекту їх можливої інактивації кишковим вмістом. Після введення препаратів у тонку кишку зонд промивали 100 мл ізотонічного розчину NaCl і закривали на 1 годину. Після закінчення цього терміну назоінтестинальне дренивання здійснювалося пасивно. Селективну деконтамінацію кишечника проводили протягом усього періоду клініко-лабораторних ознак кишкової та органної недостатності. Тривалість режиму варіювала від 3 до 10 діб. Тривалість назоінтестинальної інтубації та декомпресії тонкої кишки залежала від ефективності ентеральної детоксикації та швидкості відновлення основних функцій кишечника.

Результати

Із 15 хворих, яким була виконана назоінтестинальна інтубація при первинній операції, у 11 (73,3%) хворих вона була припинена до 3–6 діб (табл. 1).

Таблиця 1. Тривалість назоінтестинальної інтубації (НІ)

Тривалість НІ, діб	Кількість хворих
3–4	5
5–6	6
7–9	4
Всього	15

Аналіз показників ступеня тяжкості синдрому ентеральної недостатності, динаміки основних показників ендотоксикозу доводить, що зміни, виявлені при госпіталізації, під час операції та в 1-шу добу після операції суттєвих відмінностей не мають і відповідають II–III ступеню важкості. Перистальтика кишечника при госпіталізації у 4-х (26,6%) хворих

була посилена, у 5 (33,3%) пацієнтів відзначалася млява перистальтика і у 6 (41,7%) – не прослуховувалася. Кількість кишкового вмісту, евакуйованого під час операції, у середньому склала (1850±90) мл. При цьому діаметр привідної петлі тонкої кишки в середньому склав (4,75±0,46) см. Під час операції у всіх хворих відзначалися потовщення і набряклість стінки кишки. Кількість кишкового секрету в 1-шу добу після операції в середньому збільшилася до (1460,0±45,5) мл, і не прослуховувалася перистальтика кишечника у всіх хворих. Тяжкість гострої спайкової непрохідності кишечника у 1-шу добу відповідала II–III ступеню. На 3-тю добу у хворих кількість кишкового секрету зменшувалася в середньому до (1120±85) мл. Діаметр привідного відділу тонкої кишки скорочувався в середньому до (4,38±0,52) см. Потовщення стінки кишки відмічено у 13 (86,6%) хворих. Відсутність перистальтики при цьому відзначалася у 1 (6,6%) пацієнта, ослаблення – у 3-х (20,0%) хворих. Відновлення моторно-евакуаторної функції та відходження газів було відзначено у 10 (66,6%) хворих. Представлені дані на 3-тю добу після операції в середньому відповідали II ступеню тяжкості синдрому гострої кишкової недостатності.

На 5-ту добу після операції добова кількість кишкового секрету і діаметр привідної петлі тонкої кишки продовжували зменшуватися і склали в середньому (650±30,0) і (3,69±0,43) см відповідно. Потовщення стінки кишки зберігалася у 5 (34,9%) хворих. Відновлення перистальтики відзначено у 12 (80,0%) пацієнтів. Функціональна активність кишечника залишалася ослабленою у 2-х (13,3%) хворих, відсутність перистальтики – у 2-х (13,3%). Представлені дані на 5-ту добу після операції в середньому відповідали I ступеню тяжкості синдрому ентеральної недостатності.

Слід зазначити, що на проведення зонда до ілеоцекального кута у хворих основної групи витрачали від 10 до 30 хв.

Динаміка маркерів ендогенної інтоксикації у хворих обох груп наведена в табл. 2.

Наведені в табл. 2 дані свідчать про те, що виконання запропонованого комплекс-

ного лікувального підходу сприяє більш швидкому зниженню рівня ендогенної інтоксикації.

При оцінці термінів відновлення моторики шлунково-кишкового тракту пацієнтів обох досліджуваних груп встановлено, що в 1-й групі пацієнтів відновлення перистальтики на тлі стимуляції спостерігалася в 5-х випадках (31,2%), у 5 хворих (31,2%) – на 3-тю добу, у 3 хворих (18,7%) – на 4-ту добу, у одного пацієнта – на 5-ту (6,25%) і ще у одного – на 6-ту (6,25%) після оперативного втручання. На цьому тлі запропонований комплекс лікування зарекомендував себе з кращого боку, так як перистальтика у хворих 2-ї групи вислуховувалася вже на 1-шу добу в 7 (46,7%) хворих, на 2-гу добу після оперативного втручання перистальтика травної системи відновилася у 6 (40,0%) хворих, затримка відновлення перистальтики до 3-х діб після останнього оперативного втручання відзначена у 2-х (14,3%) пацієнтів.

Відходження калу в 1-й групі зафіксовано на 3-тю добу у 2-х (12,5%) хворих, на 4-ту – у 9 (56,25%), на 5-ту – у 4 (25,0%), на 7-му – у одного (6,25%) пацієнта. У 2-й групі випорожнення на 2-гу добу відбулося у 5 (33,3%) пацієнтів, на 3-тю – у 6 (49,0%) і у 4-х (26,7%) – на 4-ту добу після операції.

У хворих групи порівняння післяопераційні ускладнення відзначені в 3-х (26,9%) випадках, при цьому в одному спостереженні відзначено розвиток пневмонії, що було причиною смерті пацієнта. У хворих основної групи число післяопераційних ускладнень склало 6,6%, летальних випадків не було.

Обговорення

Найважливішими УЗ-критеріями синдрому ентеральної недостатності при гострій спайковій непрохідності кишечника є наявність розширених петель тонкої кишки, що сягають 2–4 см, з наявністю в просвіті тонкої кишки секвестрованої рідини, що обумовлено порушенням рухової функції тонкої кишки і всмоктування; наявність рівномірного набряку складок слизової оболонки і кишкової стінки зі зникненням чіткості контурів кишки; скупчення вільної рідини в черевній порожни-

Таблиця 2. Динаміка лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) і С-реактивного білка (СРБ) на тлі проведеного лікування

Показник	Група порівняння (n=16)			Основна група (n=15)		
	госпітал.	1-ша доба	5-та доба	госпітал.	1-ша доба	5-та доба
ЛІІ	2,02±0,01	2,67±0,03	1,43±0,02*	2,21±0,03	2,27±0,01*	0,51±0,02*
СРБ, мг/мл	213,6±29,2	192,6±10,4	112,6±9,2*	194,6±26,2	110,3±12,2*	56,4±5,8*

ні на тлі вираженого порушення перистальтики тонкої кишки і скупчення великої кількості рідини.

На нашу думку, передопераційна ендоскопічна назоеюнальна інтубація дозволила уникнути необхідності розширення операційної рани для інтраопераційної назоінтестинальної інкубації, полегшити її виконання і знизити травматизм операції.

Назоінтестинальне дренування тонкої кишки має ціллу два завдання: 1) зондову декомпресію, що забезпечує профілактику розладів вісцерального кровообігу і є основним етапом підготовки хворих до раннього ентерального харчування; 2) зондову деконтамінацію і детоксикацію, що запобігають масивній транслокації бактерій і токсинів з кишечника в порталний кровотік, а при недостатній бар'єрній функції печінки – в системний кровотік.

Назоінтестинальне дренування тонкої кишки з проведенням комплексу лікувальних заходів сприяло швидкому згасанню синдрому гострої кишкової недостатності, відновленню функції кишечника у більшості досліджених хворих (73,3%). Показанням до припинення проведення ентерального зондового харчування і видалення назоінтестинального зонда були відновлення моторно-евакуаторної функції кишечника, ліквідація клінічних і ла-

бораторних ознак ендотоксикозу і нормалізація основних показників гомеостазу.

На основі власних спостережень і даних літератури ми сформулювали підстави для інтестинальної інтубації, що найбільш часто зустрічаються. Це життєздатна тонка кишка ціанотичного відтінку з набряком стінки, легко уразлива; розширення просвіту тонкої кишки більше 5 см у діаметрі; крововилив під серозну оболонку і в стінку кишки; видимий венозний застій, лімфостаз; запалення кишки з множинними фібринозними нашаруваннями.

Застосування розробленої тактики лікування у хворих, оперованих з приводу гострої спайкової непрохідності кишечника з лапаротомного доступу, сприяло зниженню кількості ускладнень, ранньому відновленню функції шлунково-кишкового тракту, зниженню перебування пацієнтів у стаціонарі.

Висновки

Показаннями до інтубації кишечника є ознаки синдрому ентеральної недостатності II–III ступеня, застосування комплексу лікувальних заходів, що включають ентеральний лаваж, ентеросорбцію, селективну деконтамінацію кишечника і ентеральне зондове харчування, а це сприяє швидкому згасанню ознак ендогенної інтоксикації, зниженню рівня післяопераційних ускладнень і летальності.

Література

1. *Женчевский Р.А.* Спаечная болезнь // Р.А. Женчевский. – Москва: Медицина, 1989. – С. 192.
2. *Ерохин И.А.* Кишечная непроходимость. Результаты лечения острой кишечной непроходимости / И.А. Ерохин, В.П. Петров, М.Д. Ханевич // Тез. докл. IX Всерос. съезда хирургов. – Волгоград, 2000. – С. 211.
3. *Матвеев Н.Л.* Внутривнутрибрюшные спайки – недооцениваемая проблема: обзор литературы / Н.Л. Матвеев, Д.Ю. Арутюнян // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – № 5. – С. 60–69.
4. *Дикий О.Г.* Лікування та попередження гострої спайкової непрохідності тонкої кишки / О.Г. Дикий // Шпитальна хірургія. – 2004. – № 4. – С. 108–110.
5. *Meiser G.* Die sonografische diagnose des darmverschlusses. Eine experimentelle und klinische studie mit berucksichtigung der unteruchungstigung, dertopografischen luordnung und wertabstufung fassbarer befunde / G. Meiser, K. Meiser // Acta chir. Austriaca. – 1984. – Vol. 16 – № 14. – P. 73–80.
6. *Ellis H.* Intraabdominal and postoperative peritoneal adhesions / H. Ellis // J. Am. Coll. Surg. – 2005. – Vol. 200 (5). – P. 641–644.
7. *Корымасов Е.А.* Принципы дифференциальной диагностики и тактики при острой кишечной непроходимости / Е.А. Корымасов, Ю.В. Горбунов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. – 2003. – № 3. – С. 101–106.
8. Диагностика и лечение острой спаечной кишечной непроходимости / А.Г. Кригер, И.Л. Андрейцев, В.А. Горский и др. // Хирургия. – 2001. – № 7. – С. 25–29.
9. Интраоперационный кишечный лаваж при тонкокишечной непроходимости / Т.П. Гурчумелидзе, Н.С. Утешев, Л.В. Романов и др. // Вестник хирургии. – 1991. – № 5–6. – С. 95–97.
10. Коррекция барьерной и моторно-эвакуаторной функций тонкой кишки у больных острой кишечной непроходимостью в послеоперационном периоде / А.Н. Довженко, Б.И. Пеев, В.И. Бильченко, Ю.С. Ребров // Український журнал хірургії. – 2011. – № 3 (12) – С. 74–77.

11. Захараш М.П. Вибір методу інтубації та декомпресії кишечника при гострій кишковій непрохідності / М.П. Захараш, Л.Г. Заверний, С.І. Пехенько // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2001. – Вип. 14. – С. 10–11.
12. Блинников О.И. Лапароскопические операции при острой спаечной кишечной непроходимости у детей / О.И. Блинников, А.Ф. Дронов, А.Н. Смирнов // Лапароскопическая хирургия. – Москва, 1993. – С. 82–87.
13. Уголев А.М. Теория адекватного питания и трофология / А.М. Уголев. – СПб.: Наука, 1991. – 271 с.

References

1. Zhenchevskii R.A. (1989). *Spaiechnaia bolezn* [Adhesive disease]. Moscow: Meditsina, p. 192 [in Russian].
2. Yerokhin I.A., Petrov V.P., Khanevich M.D. (2000). *Kishechnaia neprokhodimost. Rezultaty lecheniia ostroi kishechnoi neprokhodimosti* [Intestinal obstruction. Results of treatment of acute intestinal obstruction]. *Tez. dokl. IX Vseros. siezda khirurgov – Abstracts of the IX All-Russian Congress of Surgeons.* – Volhograd, 2000. – P. 211 [in Russian].
3. Matveiev N.L., Arutiunian D. Yu. (2007). *Vnutribryushnyie spaiki – nedootsenivaiemaia problema: obzor literatury* [Intra-abdominal adhesions are an underestimated problem: a literature review]. *Endoskopicheskaia khirurgiia – Endoscopic surgery*, № 5, pp. 60–69 [in Russian].
4. Dykyi O.H. (2004). *Likuvannia ta poperedzhennia hostroi spaikovoï neprokhidnosti tonkoï kyshky* [Treatment and prevention of acute adhesive obstruction of the small intestine]. *Shpytalna khirurgiia – Hospital Surgery*, № 4. pp. 108–110 [in Ukrainian].
5. Meiser G., Meiser K. (1984). *Die sonografische diagnose des darmverschlusses. Eine experimentelle und klinische studie mit berucksichtigung der unteruchungstigung, dertopografischen luordnung und wertabstufung fassbarer befunde.* *Acta chir. Austriaca*, vol. 16, № 14, pp. 73–80.
6. Ellis H. (2005). *Intraabdominal and postoperative peritoneal adhesions.* *J. Am. Coll. Surg.*, vol. 200 (5), pp. 641–644.
7. Korymasov Ye.A., Gorbunov Yu.V. (2003). *Printsipy differentsialnoi diahnostiki i taktiki pri ostroi kishechnoi neprokhodimosti* [Principles of differential diagnosis and tactics in acute intestinal obstruction]. *Vestn. khir. im. I.I. Grekova – Herald of surgery named after I.I. Grekov*, № 3, pp. 101–106 [in Russian].
8. Kriher A.H., Andreitsev I.L., Horskiï V.A., Berelavichus S.V., Makarova Ye.Ye. (2001). *Diahnostika i lecheniie ostroi spaiechnoi kishechnoi neprokhodimosti* [Diagnosis and treatment of acute adhesive intestinal obstruction]. *Khirurgiia – Surgery*, № 7, pp. 25–29.
9. Gurchumelidze T.P., Uteshev N.S., Romanov L.V., Yanisker H.Ya., Syromyatnikova Ye.D. (1991). *Intraoperatsionnyi lavazh pri tonkokishechnoi neprokhodimosti* [Intraoperative intestinal lavage with intestinal obstruction]. *Vestnik khirurgii – Herald of surgery*, № 5–6, pp. 95–97 [in Russian].
10. Dovzhenko A.N., Peiev B.I., Bilchenko V.I., Rebrov Yu.S. (2011). *Korreksiia bariernoï i motorno-evakuatornoï funktsii tonkoï kishki u bolnikh ostroi kishechnoi neprokhodimostiïu v posleoperatsionnom periode* [Correction of barrier and motor-evacuator functions of the small intestine in patients with acute intestinal obstruction in the postoperative period]. *Ukrainskii zhurnal khirurgii – Ukrainian Journal of Surgery*, № 3 (12), pp. 74–77 [in Russian].
11. Zakharash M.P., Zavernyi L.H., Pekhenko S.I. (2001). *Vybir metodu intubatsii ta dekompresii kyshechnyka pry hostriï kyshkovïï neprokhidnosti* [Choosing the method of intubation and decompression of the intestine with acute intestinal obstruction]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu – Scientific herald of Uzhgorod University*, vol. 14, pp. 10–11.
12. Blinnikov O.I., Dronov A.F., Smirnov A.N. (1993). *Laparoskopicheskiye operatsii pri ostroy spayechnoy kishechnoy neprokhodimsti u detey* [Laparoscopic surgery for acute adhesive intestinal obstruction in children]. *Laparoskopicheskaia khirurgiia – Laparoscopic surgery*. Moscow, 1993, pp. 82–87.
13. Uholev A.M. (1991). *Teoriia adekvatnoho pitaniia i trofolohiia* [Theory of adequate nutrition and trophology]. St. Petersburg: Nauka, 271 p.

В.В. Бойко, В.З. Микитин, В.Я. Пак, В.В. Макаров, Л.Г. Тарасенко

НАЗОИНТЕСТИНАЛЬНАЯ ИНТУБАЦИЯ И КОРРЕКЦИЯ ЭНТЕРАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ СПАЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ КИШЕЧНИКА

Разработана методика предоперационной эндоскопической назоеюнальной интубации кишечника, позволяющая избежать необходимости расширения операционной раны, облегчить её выполнение и снизить травматизм операции. Назоинтестинальное дренирование тонкой кишки

с проведенієм комплексу лечебных мероприятий способствовало быстрому купированию синдрома острой кишечной недостаточности, восстановлению функции кишечника у большинства исследованных больных. Применение разработанной тактики лечения у больных, оперированных по поводу острой спайковой непроходимости кишечника из лапаротомного доступа, способствовало снижению количества осложнений, раннему восстановлению функции пищевого канала, уменьшению сроков пребывания пациентов в стационаре.

Ключевые слова: острая спаечная непроходимость кишечника, хирургическое лечение, назоинтестинальная интубация, синдром энтеральной недостаточности.

I.V. Boiko, V.Z. Mykytyn, V.Ya. Pak, V.V. Makarov, L.G. Tarasenko

NASOINTESTINAL INTUBATION AND RENEWAL OF INTESTINAL INSUFFICIENCY IN A PATIENTS WITH ACUTE SMALL BOWEL OBSTRUCTION

It was developed of method of endoscopic nasointestinal intubation of bowel, allowing to avoid the necessity of expansion of operating wound and facilitate her implementation and bring down the traumatism of operation, is worked out. Nasointestinal draining of small bowel with realization complex of treatment measures assisted rapid cut short of syndrome of acute intestinal insufficiency, renewal of function of bowels at most investigational patients (73,3%). An indication to stopping of realization of enteral tube feeding and removal of nasointestinal tube it was been renewal of evacuatory function of bowels, that by liquidation of clinical and laboratory signs of endotoxycosis and normalization of basic indexes of homoeostasis. Application of the worked out tactics of treatment for the patients which operated with adhesive small bowel obstruction assisted the decline of amount of complications, early renewal of function intestinal tract, diminished the time of hospitalisation.

Keywords: adhesive small bowel obstruction, surgical treatment, nasointestinal intubation, syndrome of enteral insufficiency.

Надійшла до редакції 19.06.18

Контактна інформація

Бойко Валерій Володимирович – доктор медичних наук, професор, директор ДУ «Інститут загальної і невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМНУ», завідувач кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Микитин Василій Зиновійович – аспірант кафедри хірургії та онкології Сумського медичного інституту Сумського державного університету.

Пак Василь Якович – кандидат медичних наук, доцент кафедри хірургії та онкології Сумського медичного інституту Сумського державного університету.

Макаров Віталій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Тарасенко Людмила Григорівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 61018, м. Харків, в'їзд Балакірева, 1.

Тел.: +380984421039.

E-mail: t-a-r-a-s-e-n-k-o@ukr.net.

УДК 616.33-006.6:577.121

В.Г. Грома, В.В. Бойко, С.В. Вьюн, В.В. Макаров, В.В. Цодиков

Харьковский национальный медицинский университет

ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЗАЖИВЛЕНИЯ ПИЩЕВОДНО-ТОНКОКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА

Исследована динамика заживления эзофагоэнтероанастомозов у 157 больных раком желудка с помощью эндоскопических методов исследования. Установлено, что интенсивность и длительность воспалительной реакции у больных группы сравнения (без подкрепляющих швов) оказалась более значительной, чем у больных основной группы (с подкрепляющими швами). Предложенная нами методика позволяет снизить количество послеоперационных осложнений с 13,2 до 6,7%.

Ключевые слова: рак желудка, хирургическое лечение, эзофагоэнтероанастомоз, эндоскопическое исследование анастомозов.

Введение

Ежегодно в мире регистрируется около 930 тыс. больных с впервые выявленным раком желудка, более 700 тыс. из которых погибают в течение года от начала лечения [1–3]. Хирургический метод до сегодняшнего дня остаётся для больных единственным шансом на долгосрочную выживаемость. В настоящее время набор технических приёмов и их последовательность при выполнении операций по поводу рака желудка в различных клиниках весьма вариабельны. Отсутствие единых подходов в лечении ведёт к большому числу послеоперационных осложнений. В связи с этим актуальным является обсуждение вопросов рациональности предлагаемых методологических приёмов и безопасности хирургической техники [4–6].

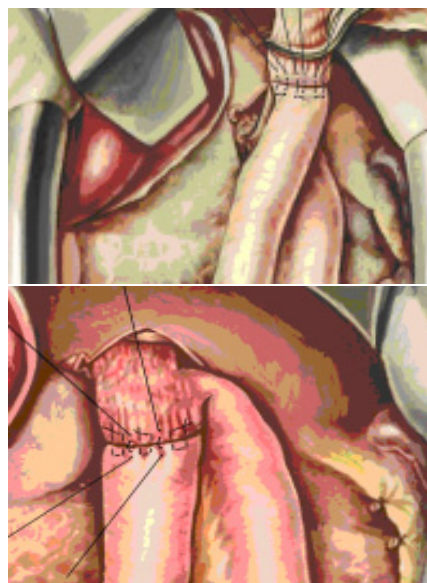
Среди причин летальных исходов первое место по частоте занимает несостоятельность швов эзофагоэнтероанастомоза, которая развивается у 1,5–25,0% оперированных больных [3, 7].

Цель данной работы – оценить эффективность и безопасность методики наложения эзофагоэнтероанастомоза путём изучения динамики заживления соустья с помощью эндоскопических методов исследования.

Материал и методы

В исследование было включено 157 пациентов обоего пола, находившихся на лечении в Институте общей и неотложной хирургии им. В.Т. Зайцева НАМН Украины (г. Харь-

ков). В группу сравнения вошло 8 больных, оперированных на пищеводе и желудке с наложением эзофагоэнтероанастомозов. Группа служила объектом формирования и изучения факторов риска, характеризующих или отражающихся на заживлении указанных соустьев. Основную группу составили 74 больных, которым проводили лечение с учётом факторов риска, а также выполняли эзофагоэнтероанастомоз по предложенной нами методике (рисунок).



Наложение эзофагоэнтероанастомоза

Пациентам обеих групп (157) проводили эндоскопический контроль в динамике на предмет выявления особенностей заживления анастомозов.

© В.Г. Грома, В.В. Бойко, С.В. Вьюн и др., 2018

Эндоскопия предусматривала следующие временные сроки: 7-е – 14-е послеоперационные сутки; 15-е – 30-е послеоперационные сутки; месяц и более. Показаниями служил целенаправленный контроль заживления анастомоза в указанные сутки при одном непременном условии – отсутствии симптомов несостоятельности анастомоза.

Параметры исследования включали наличие признаков воспаления в зоне анастомоза, в том числе отёка, фибрина, грануляций, некроза тканей. Во всех случаях предпринятого исследования анастомоз накладывали двухрядным швом (первый ряд – непрерывный, викриловой нитью 3/0, второй ряд – узловые швы викриловой нитью 4/0). Складку изучали по двум параметрам – высоте и ширине. Оценивали динамику изменения размеров (диаметр) анастомоза, наличие лигатур в анастомозе и характер их освобождения, наличие первичного и вторичного заживления, сроки полного заживления.

Характерным проявлением анастомоза являлась складка ткани (образующаяся от внедрения первого ряда швов в просвет после наложения второго серо-серозного).

Результаты и их обсуждение

Указанные параметры исследования заживления анастомозов выполнены у 157 оперированных больных, причём у 74 из них – при формировании эзофагоэюноанастомоза с подкрепляющими швами и у 83 – при наложении эзофагоэюноанастомоза без подкрепляющих швов.

Симптомы воспаления линии анастомоза (отёк, гиперемия, наличие фибринозного налёта) в первые 7–14 суток после операции констатировали однозначно в обеих группах наблюдений: у 74 больных основной группы и у 83 пациентов группы сравнения (100%). Спустя 15–30 суток после наложения анастомоза динамика заживления изменялась незначительно. Указанные воспалительные проявления в первой группе имели место у 63 пациентов (85,1%) и во второй группе у 79 (94%) ($X^2=0$; $p>0,05$).

Лишь через 3 месяца и более удалось обнаружить значительную разницу в наличии воспалительной реакции.

У больных основной группы воспалительный процесс отмечен лишь у 19 (25,7%) больных, тогда как в группе сравнения – у 43 (51,1%) ($X^2=0$; $p>0,05$). Кроме того, менялся характер воспалительной реакции у больных основной группы, где использовали подкреп-

ляющие швы: спустя недели после операции лишь в единичных случаях выявились мелкие очаги некроза по линии анастомоза, у больных без подкрепляющих швов к этому времени признаки некроза обнаружались в 2 раза чаще.

Практический интерес представляет информация о сроках полного заживления анастомозной раны.

Одним из критериев, отражающих воспалительный процесс, является наличие шовного материала (нитей или металлических скобок) по линии анастомоза и времени (скорости) их отчуждения. При этом у больных как с обычным двухрядным швом, так и с аппаратным при первом эндоскопическом осмотре (7-е – 14-е сутки после операции) во всех случаях констатировали лигатуры, причём у больных группы сравнения, как правило, швы находились поперёк линии анастомоза и обычно в некротической борозде слизистой оболочки. У больных с подкрепляющим швом лигатуры как бы выглядывали в виде «усиков» из щели соустья. При этом участки некроза не дифференцировались.

Спустя 15–30 суток визуальная картина менялась мало. При эндоскопическом обследовании нити найдены в анастомозе у 26 (35,1%) больных основной группы, тогда как в группе сравнения они были найдены у 39 (47%) больных.

Наконец, спустя 30 суток и более обнаружены лигатуры лишь в 3 (4%) случаях в основной группе и в 5 (6%) – в группе сравнения (разница не достоверна, $X=0,768$; $p>0,05$).

Размеры межанастомозной складки зависят от ряда составляющих, но в первую очередь от объёма захвата тканей в шов, от развивающегося реактивного (травматического) отёка (ширина складки) и от расстояния между первым (краевым) и серо-серозным (второй ряд) швами. В принципе следует ожидать, что высота складки при шве без захвата слизистой должна быть несколько меньше. Результаты замеров приведены в таблице.

Как видим, лишь в первые дни после операции имелось достоверное различие по ширине складки, причём она оказалась меньшей у тех больных, которым накладывался субмукозный шов. В дальнейших наблюдениях отмечалось снижение размеров складки, что, по-видимому, объясняется уменьшением отёка тканей.

Согласно приведённым расчётам, как и в случае с размерами ширины межанастомозной складки, лишь в первый период наблю-

Параметры межанастомозной складки в соответствующие периоды, см

Вид шва	7-е – 14-е сутки	15-е – 30-е сутки	1 месяц и более
Субмукозный			
подкрепляющий	2,12±0,11	1,49±0,28	0,75±0,13
без подкрепления	1,85±0,15	1,73±0,33	0,76±0,11
Аппаратный			
подкрепляющий	1,97±0,11	1,36±0,15	0,73±0,10
без подкрепления	1,57±0,13	1,27±0,12	0,80±0,09
	p<0,05	p>0,05	p>0,05

дений отмечалась достоверно меньшая высота складки [(1,57±0,13) см] в группе больных с субмукозным швом (I=2,34). В остальные периоды размеры высоты складки были идентичными.

Таким образом, в наших наблюдениях не установлена зависимость величины межанастомозной складки от наложения шва на слизистую.

В целом, без учёта вида наложенного анастомоза на все случаи эндоскопического осмотра диаметр анастомоза с подкрепляющими швами составил (1,48±0,17) см, пло-

щадь – 3,4 см, диаметр концевого соустья – (1,37±0,15) см, площадь – 2,94 см².

Выводы

Данные научных исследований указывают на весьма широкий диапазон частоты несостоятельности. Такой разброс обусловлен отсутствием достоверных критериев, характеризующих заживление анастомозов и, в первую очередь, визуальных.

Интенсивность и длительность воспалительной реакции в группе больных без подкрепляющих швов оказалась более значительной, чем у больных с подкрепляющим швом.

Литература

1. Булынин В.В. Компрессионные магнитные анастомозы в хирургии пищевода / В.В. Булынин // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – № 3. – С. 671–674.
2. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial / K. Fujitani, H.K. Yang, J. Mizusawa et al. // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17. – P. 309–318.
3. Gordon R.C. John B. Murphy: unique among American surgeons / R.C. Gordon // *J. Invest. Surg.* – 2006. – Vol. 19. – P. 279–281. DOI: 10.1080/08941930600889367.
4. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака желудка / Е.Н. Имянитов // *Практическая онкология.* – 2009. – Т. 10, № 1. – С. 1–7.
5. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012 / K.-W. Jung, Y.-J. Won, H.-J. Kong et al. // *Cancer Res. Treat.* – 2015. – Vol. 47 (2). – P. 127–141. – DOI: 10.4143/crt.2015.060.
6. Compression anastomoses: history and clinical considerations / O. Kaidar-Person, R.J. Rosenthal, S.D. Wexner et al. // *Am. J. Surg.* – 2008. – Vol. 195 (6). – P. 818–826. – DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.10.006
7. Disease management index of potential years of life lost as a tool for setting priorities in national disease control using OECD health data / S.-I. Jang, J.-M. Nam, J. Choi, E.-C. Park // *Health Policy.* – 2014. – Vol. 115 (1). – P. 92–99. – DOI: 10.1016/j.healthpol.2013.11.007.

References

1. Bulynin V.V. (2007). Kompresionnyie magnitnyie anastomozy v khirurgii pishchevoda [Compression magnetic anastomoses in esophagus surgery]. *Sistemnyi analiz i upravlenie v biomeditsinskikh sistemakh – System analysis and management in biomedical systems*, № 3, pp. 671–674 [in Russian].
2. Fujitani K., Yang H.K., Mizusawa J., Kim Y.W., Terashima M., Han S.U. et al. (2016). Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.*, vol. 17, pp. 309–318.
3. Gordon R.C. (2006). John B. Murphy: unique among American surgeons. *J. Invest Surg.*, vol. 19, pp. 279–281. DOI: 10.1080/08941930600889367.

4. Imyanitov Ye. N. (2009). Epidemiolohiia i biolohiia raka zheludka [Epidemiology and biology of stomach cancer]. *Prakticheskaia onkolohiia – Practical oncology*, vol. 10, № 1, pp. 1–7 [in Russian].

5. Jung K.-W., Won Y.-J., Kong H.-J., Oh C.-M., Cho H., Lee D.H., Lee K.H. (2015). Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2012. *Cancer Res Treat.*, vol. 47 (2), pp. 127–41. DOI: 10.4143/crt.2015.060.

6. Kaidar-Person O., Rosenthal R.J., Wexner S.D., Szomstein S., Person B. (2008). Compression anastomoses: history and clinical. *Am. J. Surg.*, vol. 195 (6), pp. 818–826. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2007.10.006

7. Jang S.-I., Nam J.-M., Choi J., Park E.-C. (2014). Disease management index of potential years of life lost as a tool for setting priorities in national disease control using OECD health data. *Health Policy.*, vol. 115 (1), pp. 92–99. DOI: 10.1016/j.healthpol.2013.11.007.

В.Г. Грома, В.В. Бойко, С.В. В'юн, В.В. Макаров, В.В. Цодиков

ЕНДОСКОПІЧНА ОЦІНКА ЗАГОЄННЯ СТРАВХІДНО-ТОНКОКИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗУ

Досліджено динаміку загоєння езофагоентероанастомозів у 157 хворих на рак шлунка за допомогою ендоскопічних методів дослідження. Встановлено, що інтенсивність і тривалість запальної реакції у хворих групи порівняння (з підкріплюючими швами) виявилася більш значною, ніж у хворих основної групи (без підкріплюючих швів). Запропонована нами методика дозволяє знизити кількість післяопераційних ускладнень з 13,2 до 6,7%.

Ключові слова: рак шлунка, хірургічне лікування, езофагоентероанастомоз, ендоскопічне дослідження анастомозів.

V.G. Groma, V.V. Boyko, S.V. Vyun, V.V. Makarov, V.V. Tsodikov

ENDOSCOPIC EVALUATION OF HEALING OF GASTROINTESTINAL ANASTOMOSIS

The dynamics of the healing of esophagoenteroanastomosis in 157 patients with gastric cancer was studied using endoscopic methods of investigation. It was found that the intensity and duration of the inflammatory reaction in the comparison group of patients with reinforcing suture was more significant than in the patients of the main group without reinforcing suture. The proposed method allows us to reduce the number of postoperative complications from 13.2 to 6.7%.

Keywords: gastric cancer, surgical treatment, esophagoenteroanastomosis, endoscopic anastomosis.

Надійшла до редакції 18.07.18

Контактна інформація

Грома Василь Григорович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Бойко Валерій Володимирович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

В'юн Сергій Валерієвич – аспірант кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

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

Тел.: +380660955554.

E-mail: serhii.viun@gmail.com.

Макаров Віталій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

Цодиков Владислав Валентинович – асистент кафедри хірургії № 1 Харківського національного медичного університету.

УДК 616.5-089.843-032:617.511-001-48-031:617.511-005

Д.А. Пасичный

КУОЗ « Харьковская городская клиническая больница скорой и неотложной медицинской помощи им. проф. А. И. Мещанинова »

ПЛАСТИКА ДЕФЕКТОВ СКАЛЬПА МЕСТНЫМИ КОЖНО-НАДКОСТНИЧНЫМИ ЛОСКУТАМИ С ОСЕВЫМ КРОВΟΣНАБЖЕНИЕМ

Сообщается об опыте использования двухэтапного подхода к восстановлению дефектов скальпа с длительным сроком обнажения кости (от 19 до 43 суток, в среднем 27,3 суток) для отсроченной реконструкции посттравматических полнослойных мягкотканых дефектов скальпа у 4 пациентов. На первом этапе выполняли остеоперфорацию или/и тангенциальную некрэктомию для оценки состояния кости. На втором этапе перемещение кожно-надкостничного сложносоставного лоскута с осевым кровотоком было выполнено в то же время при условии, что рана не инфицирована и губчатое вещество в местах остеоперфораций кровоточило, и как отсроченная операция, если обработанная рана инфицирована и дополнительное очищение необходимо. Критических послеоперационных осложнений или потерь лоскутов не было. Цель реконструкции – восстановление покровных тканей и реваскуляризация свода черепа – была достигнута у всех пациентов.

Ключевые слова: кожно-надкостничные лоскуты, раны, дефекты скальпа, свод черепа, реваскуляризация, реконструкция, пластическая хирургия.

Введение

Повреждения покровных тканей головы в зависимости от размеров утраченных тканей могут вызвать необходимость применения мероприятий разнообразных хирургических воздействий, которые в пластической хирургии называют реконструктивной лестницей (reconstructive ladder). Принцип реконструктивной лестницы состоит в подборе эффективного оперативного метода лечения повреждения при продвижении по ступеням – методам от наиболее простых к более сложным, как то: заживление вторичным натяжением, заживление первичным натяжением, отсроченное первичное закрытие, расщеплённые кожные лоскуты, полнослойные кожные лоскуты, тканевое растяжение, произвольные лоскуты, лоскуты с осевым кровоснабжением, свободная пересадка сложносоставных лоскутов [1–7]. Совершенствование возможностей методов на каждом этапе этой лестницы, а также комбинированного их применения и тактических подходов к закрытию дефектов головы, включая костные структуры, является актуальным.

© Д.А. Пасичный, 2018

Цель работы – усовершенствовать возможности восстановления дефектов свода черепа и реваскуляризации обнажённых костей свода черепа путём применения остеоперфораций (остеонекрэктомий) и одновременной или отсроченной пластики местными кожно-периостальными и кожно-фасциальными лоскутами с осевым кровоснабжением.

Материал и методы

Клинический материал представлен опытом лечения 4 больных (3 мужчин и 1 женщины в возрасте от 23 до 54 лет) с повреждениями мягких тканей головы и раневыми дефектами с обнажением костей черепа площадью от 31,3 до 115,0 см² вследствие механических повреждений у 2, контактного отморожения IV степени – у 1 и электроожога III степени – у 1 пациента. Лоскутные пластики с осевым кровоснабжением кожно-периостальными лоскутами выполнены в среднем на 27,3 суток после травмы у 3 пациентов, кожно-фасциальными лоскутами – у 1. Площади ран измеряли с точностью до 1% ($p=0,05$) [8]. Для подготовки раневых дефектов местно использовали «Диоксизоль-Дарница» (ПРАТ

«Фармацевтична фірма «Дарниця» Україна), розчин найбільш ефективного для раневої мікрофлори антибіотика по результатам мікробіологічного дослідження в антисептиці «Декасан» (ТОВ «Юрія-Фарм», Україна), в післяопераційному періоді оцінку стану тканин проводили за даними рентгеновської томографії (томографи MX 6000 Dual Philips і GE Optima CT 660S). Зміщення шкіри оцінювали з допомогою електронних ваг (динамометра) Portable electronic scale і лінійки ГОСТ 17435-72.

Предложено метод закриття дефектів м'яких тканин з обнаженням (остеонекрозом) кісток свода черепа, згідно чому для зменшення інфікованості рани і діагностики стану кісткових тканин на першому етапі виконуються діагностичні остеоперфорації, тангенціальна остеонекрэктомія з місцевим застосуванням антисептиків, а на другому, при наявності кровотечення з кістки і зниження інфікованості тканин – одночасна або відстрочена пластика дефекта м'яких тканин і кістки кожно-надкостничним (кожно-периостальним) лоскутом з осевим кровотоком.

Анатомічні передумови формування осевих лоскутів м'яких тканин, покrywаючих свод черепа. Судинне кровопостачання м'яких тканин, покrywаючих свод черепа, забезпечується парними артеріями і супроводжуваними їх венами: *supratrochlear* (надблокова артерія і вена *a. et v. supratrochleares*), *supraorbital* (надглазнична артерія і вена *a. et v. supraorbitales*), *superficial temporal* (поверхнева височна артерія і вена *a. et v. temporales superficiales*), *posterior auricular* (задня ушна артерія і вена *a. et v. auriculares posterior*) і *occipitalis* (затылочна артерія і вена *a. et v. occipitales*), а іннервацію тканин забезпечують проходять вгору, паралельно судинам також парні чутливі гілки *supratrochlear* (*n. supratrochlearis*) (V1), *supraorbital* (*n. supraorbitalis*) (V1), *zygomaticotemporal* (*r. zygomaticotemporalis n. zygomaticus*) (V2), *auriculotemporal* (*n. auriculotemporalis*) (V3), *lesser occipital* (*n. occipitalis minor*) (C2-C3), і *greater occipital* (C2). Один або декілька цих судин можуть вважатися основою формування в цих областях кожно-фасціальних лоскутів в більшості випадків з збереженою чутливою іннервацією [1–3].

Техніка виділення лоскута. Лоскути виділяються з включенням областей кровопостачання

одного або декількох великих постійних судин свода черепа з включенням шару надкостниці – *pericranium* – і наступним переміщенням цього росткового шару в склад лоскута в область раневого кісткового дефекта.

Результати і їх обговорення

У всіх хворих раневі дефекти свода черепа площею від 31,3 до 115,0 см² були відновлені кожно-периостальними лоскутами з осевим кровопостачанням. Пластика лоскутами з осевим кровопостачанням дефектів покривних тканин свода черепа дозволяє перерозподілити сили натяження в тканинах із областей з більш низькою рухливістю (перекраніум, апоневротический шлем і ткани над ним) в більш рухливі області скальпа з більшою мобільністю (розташовані над темпоропарієтальною (височно-теменною) фасцією і затылочною областю). Краєвий некроз лоскута, не потребовавший оперативного лікування, відзначено у 1 пацієнта і пов'язано з позиційним здавленням тканин із-за несоблюдения рекомендацій в післяопераційному періоді.

Для ілюстрації ефективності двохетапної тактики застосування кожно-периостальних лоскутів розглянемо наступний клінічний приклад.

Хворий Н., 33 років, прийшов в ожогове відділення ХГКБСНП 05.09.17 з скаргами на наявність рани в лівій височній області з обнаженням кістки і з діагнозом низьковольтний електроожог III ступеня лівій височно-теменною областю 0,2% поверхні тіла (31,3 см²) з остеонекрозом височної кістки (13,5 см²). Хворий повідомив, що електротравму напруженням 380 Вт отримав 26.07.17 в селі Погриби Глобинського району Полтавської області, потім був доставлений в Глобинську ЦРБ. Потім з 31.07.17 по 28.08.17 лікувався в ожоговому відділенні г. Кременчуга з діагнозом електротравма III ступеня, низьковольтний електротермічний ожог II АВ – III ступеня голови, туловища до 5%. Закрита черепно-мозгова травма, сотрясение головного мозгу, ушиб м'яких тканин голови. Після обстеження хворому виконані наступні операції.

07.09.17 – некрэктомія, нанесення остеоперфорационних отворів на ділянку остео-некроза (остео-некрэктомія): на ділянку остео-некроза розміром 6,7×3,0 см нанесено остеоперфорационні отвори діаметром 0,6 см з відстанню між краями 3–4 мм.

Почти во всех остеоперфорационных отверстиях удалось достичь капиллярного кровотока из костной ткани их дна. Контроль гемостаза. Повязка с левомиколем и маслом облепихи в пропорции 3 : 1. Асептическая повязка. В последующем проводились перевязки с Диоксизолем после предварительного промывания раны раствором Декасан.

К 13.09.17 на дне остеоперфораций появились грануляции бледно-розового цвета, грануляции, покрывающие мягкотканые края дефекта приобрели ярко-розовый цвет, отделяемое из раны близко к серозному.

13.09.17 – пластика раневого дефекта левой височной области ротационным лоскутом затылочных областей: иссечены края раневого дефекта и дугообразным разрезом, проведенным от переднего края раневого дефекта, выделен лоскут покровных тканей головы с областями кровоснабжения обеих затылочных артерий и *pericranium* размером 19×17 см. Гемостаз. Поверхность обнаженной кости в области электротермического повреждения очищена с помощью фрезы до слоя с капиллярной кровоточивостью. Лоскут, выделенный ранее, перемещен в область раны левой височной области, и его края фиксированы к краям раневого дефекта – рана полностью закрыта покровными тканями свода черепа. Подлоскутное раневое пространство дренировано полосами перчаточной резины. Асептические повязки.

Течение послеоперационного периода протекало гладко: лоскут без симптомов нарушенного кровоснабжения прижился первичным натяжением по линии разреза, за исключением участка раны в заушной области слева длиной до 2,5 см, где рана не эпителизировалась (место прохождения тока в тканях), что потребовало наложения вторичных швов.

04.10.17. При КТ-исследовании костей черепа в левой височной области определяется дефект наружной костной пластины (послеоперационные изменения), общие размеры участка до 60×30 мм. Края склерозированы. Подкожная клетчатка на данном уровне немного утолщена, единичные пузырьки воздуха до 2 мм. Течение послеоперационного периода протекало гладко: лоскут без симптомов нарушенного кровоснабжения прижился первичным натяжением по линии разреза, за исключением участка раны в заушной области слева длиной до 2,5 см, где рана не эпителизировалась (место прохождения тока в тканях), что потребовало наложения вторичных швов.

Большой выписан из отделения 09.10.17 с рекомендациями: наблюдение у хирурга (травматолога) поликлиники по месту жительства, перевязки с бетадином на рану заушной области. Контрольный осмотр в ожоговом отделении г. Харькова через 3 недели после выписки. Прием антибиотиков: азитромицин по 500 мг – 1 таблетка через день 3 раза или делацин фосфат по 2 таблетки (600 мг) 2–3 раза в сутки первую неделю месяца в течение 4–6 месяцев. Этапы и завершающий результат лечения представлены на рис.1. При КТ головного мозга 19.03.18 (томограф GE Optima CT 660S), проведенной в спиральном режиме шагом 0,5 мм, в левой височной области определяется участок несколько истонченной кости протяженностью до 60×24 мм, с мелкими костными дефектами-вдавнениями, внутренняя и наружная кортикальные пластинки четкие и склерозированные. Экстракраниальные мягкие ткани структурированы. Костно-травматических и костно-деструктивных изменений не выявлено (рис. 2, а, б).

В результате 12 измерений толщины покровных и костных тканей в центральной части области повреждения и тканей симметричной здоровой области на серии компьютерных рентгеновских томограмм от 04.10.17 и 19.03.18 получены значения, представляющие собой случайные величины (то есть переменные, значения которых представляют собой исходы случайного явления – толщины удаленной поврежденной кости). В последующем найдены средние значения по выборкам (x) и выборочные средние квадратичные отклонения (σ_x).

04.10.17. Показатели составили: толщина кости области повреждения – $x_1=2,673$ мм, $\sigma_{x_1}=0,427$ мм, кости симметричной области головы – $x_2=4,394$ мм, $\sigma_{x_2}=0,151$ мм; мягких тканей лоскута в области повреждения – $x_3=14,404$ мм, $\sigma_{x_3}=0,701$ мм и мягких тканей в симметричной области головы – $x_4=6,596$ мм, $\sigma_{x_4}=0,171$ мм.

19.03.18. Толщина кости области повреждения – $x_1=3,822$ мм, $\sigma_{x_1}=0,209$ мм, кости симметричной области головы – $x_2=4,201$ мм, $\sigma_{x_2}=0,101$ мм; мягких тканей лоскута в области повреждения – $x_3=8,521$ мм, $\sigma_{x_3}=0,329$ мм и мягких тканей в симметричной области головы – $x_4=6,981$ мм, $\sigma_{x_4}=0,189$ мм.

04.10.17. Толщина кости после остеонекротомии составила 2,673 мм (60,83%) слева по сравнению с симметричной областью справа 4,394 (100 %) – 2,673 = 1,721 мм (39,17%),

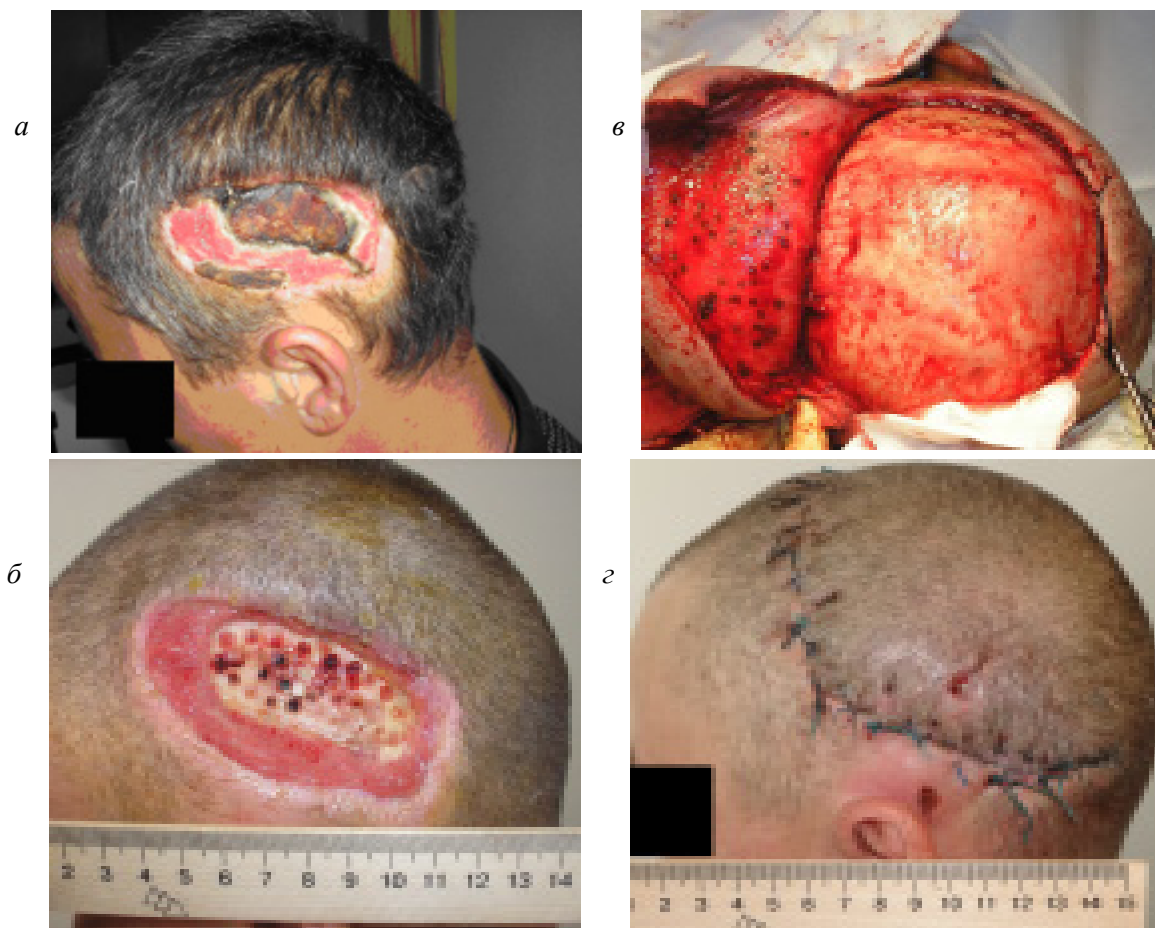


Рис. 1. Тканевой дефект левой височной области:

a – раневой дефект свода черепа и остеонекроз левой височно-теменной области в момент поступления площадью 31,3 и 13,5 см² соответственно; *б* – вид раневого дефекта после тангенциальной остеонекрэктомии и нанесения фрезевых отверстий (видна кровоточивость губчатого вещества кости (слоя диплоэ)); *в* – кожно-периостальный лоскут с осевым кровоснабжением из *a. occipitales*; *г* – вид левой височной области после завершения лечения

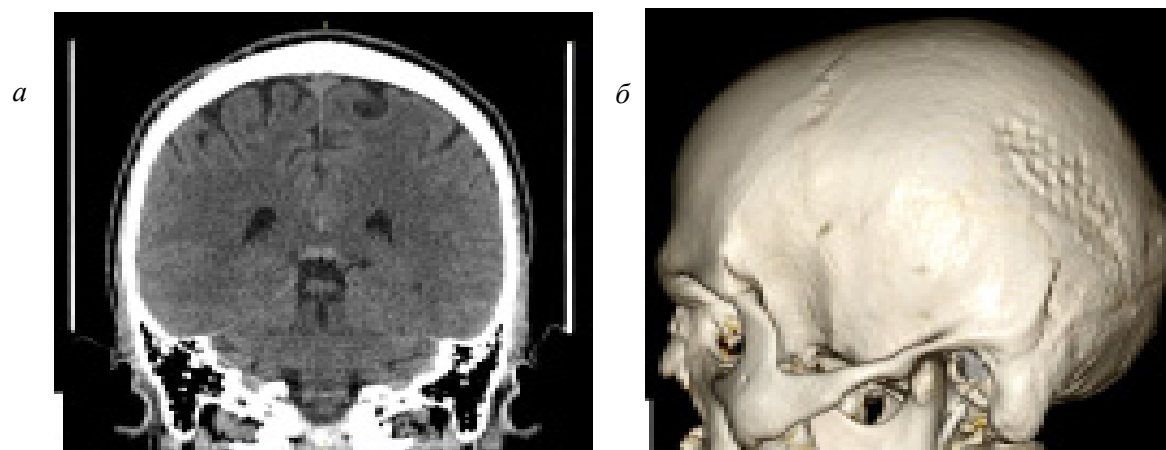


Рис. 2. КТ места множественных остеоперфораций участка остеонекроза левой височно-теменной области через 6 мес после пластики кожно-периостальным лоскутом с включением затылочных артерий:

a – незначительное истончение кости и мелкие костные дефекты – вдавления, закрытые мягкими тканями лоскута (корональное изображение); *б* – изображение, полученное при объёмной реконструкции поверхности ранее повреждённой левой височно-теменной области с неглубокими костными дефектами-вдавлениями

а толщина лоскута в области повреждения слева (14,404 мм) по сравнению с мягкими тканями неповрежденной симметричной области головы справа 6,596 мм (100%) была на 7,808 мм больше, то есть в 2,184 раза больше (218,37%). Утолщение мягких тканей в области лоскутной пластики может быть следствием воспалительного отека тканей и лимфопенозной недостаточности и отличий в толщине покровных тканей донорской для лоскута области затылка.

19.03.18 – толщина кости в области остеонекрэктомии составила (3,822±0,209) мм (90,98%) слева по сравнению с симметричной областью справа (4,201±0,101) мм (100%) и была на 0,379 мм (9,02%) тоньше, а толщина лоскута в области повреждения слева (8,521 мм) по сравнению с мягкими тканями неповрежденной симметричной области головы справа 6,981 мм (100%) была на 1,54 мм, то есть в 1,22 раза больше (122,06 %).

Таким образом, через 5 месяцев (152 суток), прошедших между исследованиями, толщина кости в области остеонекрэктомии с 2,673 мм (60,83% от нормальной) увеличилась до (3,822±0,209) мм (90,97% от нормальной), а толщина мягких тканей лоскута над ней уменьшилась с (14,404±0,701) мм (218,37% от нормальной) до (8,521±0,329) мм (122,06% от нормальной). Кроме того, уменьшение среднего квадратичного отклонения измеряемой толщины кости в области повреждения с $\sigma_{x_1}=0,427$ мм (04.10.17) до $\sigma_{x_1}=0,209$ мм (19.03.18) является показателем выравнивания поверхности кости в области остеонекрэктомии и остеоперфораций со временем.

Пластика лоскутами с осевым кровоснабжением дефектов покровных тканей свода черепа позволяет перераспределить силы натяжения в тканях из областей с более низкой подвижностью (перекраниум, апоневротический шлем и ткани над ним) в более подвижные области скальпа с большей мобильностью (расположенные над темпоропаритетальной (височно-теменной) фасцией и затылочной областью. У оперированного пациента кожа основания лоскута имела подвижность до 2,5–3,0 см в каудокраниальном направлении при приложении силы 0,5 Н/см², а в областях над апоневротическим шлемом 1,0–

1,5 см, что обеспечивало лучшее смещение лоскута за счёт тканей, мобилизованных у его основания. Использование кожно-периостальных лоскутов позволяет не только восстановить покровные ткани свода черепа, но и благодаря включению в лоскут надкостницы создать условия для восстановления кости на месте повреждения.

Выводы

1. Предложен метод закрытия дефектов мягких тканей с обнажением (остеонекрозом) костей свода черепа, согласно которому для уменьшения инфицированности раны и диагностики состояния костных тканей на первом этапе выполняются диагностические остеоперфорации, тангенциальная остеонекрэктомия с местным применением антисептиков и на втором этапе при наличии кровотечения из кости и снижении инфицированности тканей – одномоментная или отсроченная пластика дефекта мягких тканей и кости кожно-надкостничным (кожно-периостальным) лоскутом с осевым кровотоком.

2. Выделение лоскута с осевым кровоснабжением с основанием, расположенным в наиболее подвижных областях скальпа – над темпоропаритетальной (височно-теменной) фасцией и в затылочной области, позволяет увеличить силы натяжения в лоскуте и его подвижность для закрытия дефекта мягких тканей головы.

3. Использование остеоперфораций и тангенциальной остеонекрэктомии позволяет оценить состояние подлежащих костных слоёв (кровообращение, наличие инфекционных осложнений), а также доставлять к ним антибактериальные и другие средства местного лечения, способствует реваскуляризации костных тканей после пластики сложносоставными лоскутами.

4. Включение росткового слоя надкостницы – *pericranium* в состав сложносоставного лоскута с осевым кровоснабжением улучшает регенерацию утраченных костных структур черепа (увеличение толщины кости, сглаживание неровностей поверхности). Возможности регенерации костных структур черепа после пластики кожно-периостальными (кожно-перекраниальными) лоскутами остаются всесторонне не исследованными.

Литература

1. Scalp reconstruction an algorithmic approach and systematic review / S.C. Desai, J.P. Sand, J.D. Sharon [et al.]. – JAMA Facial Plast Surg. – 2015. – Vol. 17, № 1. – P. 56–66. – DOI:10.1001/jamafacial.2014.889

2. Lin S.J. Scalp and Calvarial Reconstruction / S.J. Lin, M.M. Hanasono, R.J. Skoracki // *Seminars in plastic surgery*. – 2008. – Vol. 22, № 4. – P. 281–291. DOI 10.1055/s-0028-1095887.
3. Lutz B.S. Scalp and forehead reconstruction / B.S. Lutz // *Seminars in plastic surgery*. – 2010 – Vol. 24, № 2. – P. 171–180. – DOI:10.1055/s-0030-1255334.
4. Application of local axial flaps to scalp reconstruction / Y. Zayakova, A. Stanev, H. Mihailov, N. Pashaliev // *Archives of plastic surgery*. – 2013. – Vol. 40, № 5. – P. 564–569. – DOI: <http://dx.doi.org/10.5999/aps.2013.40.5.564>
5. Olson M.D. Scalp and forehead defects in the post-mohs surgery patient / M.D. Olson, G.S. Hamilton III // *Facial plastic surgery clinics of North America*. – 2017. – Vol. 25, № 3. – P. 365–375. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2017.03.008>
6. Scalp rotation flap for reconstruction of complex soft tissue defects / D.J. Costa, S. Walen, M. Varvares, R. Walker // *J Neurol Surg B Skull Base*. – 2016. – Vol. 77, № 1. – P. 32–37.
7. Kim J. Treatment of scalp scars / J. Kim // *Facial plastic surgery clinics of North America*. – 2017. – Vol. 25, № 1. – P. 83 – 88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.08.013>
8. Пасичный Д.А. Метод измерения площади и оценки эффективности лечения ран / Д.А. Пасичный // *Международ. мед. журнал*. – 2001. – Т. 7, № 3. – С. 117–120.

References

1. Desai S.C., Sand J.P., Sharon J.D., Branham G., Nussenbaum B. (2015). Scalp reconstruction an algorithmic approach and systematic review. *JAMA Facial Plast. Surg.*, Vol. 17, № 1, pp. 56–66. DOI: 10.1001/jamafacial.2014.889.
2. Lin S.J., Hanasono M.M., Skoracki R.J. (2008). Scalp and calvarial reconstruction. *Seminars in plastic surgery*, vol. 22, № 4, pp. 281–291. DOI: 10.1055/s-0028-1095887.
3. Lutz B.S. (2010). Scalp and forehead reconstruction. *Seminars in plastic surgery*, vol. 24, № 2, pp. 171–180. DOI: 10.1055/s-0030-1255334.
4. Zayakova Yu., Stanev A., Mihailov H., Pashaliev N. (2013). Application of local axial flaps to scalp reconstruction. *Archives of plastic surgery*, vol. 40, № 5, pp. 564–569. DOI: <http://dx.doi.org/10.5999/aps.2013.40.5.564>
5. Olson M.D., Hamilton G.S. (2017). Scalp and forehead defects in the post-mohs surgery patient. *Facial plastic surgery clinics of North America*, vol. 25, № 3, pp. 365–375. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2017.03.008>
6. Costa D.J., Walen S., Varvares M., Walker R. (2016). Scalp rotation flap for reconstruction of complex soft tissue defects. *J. Neurol Surg B Skull Base*, vol. 77, № 1, pp. 32–37.
7. Kim J. (2017). Treatment of scalp scars. *Facial plastic surgery clinics of North America*, vol. 25, № 1, pp. 83–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fsc.2016.08.013>
8. Pasichnyi D.A. (2001). Metod izmereniia ploshchadi i otsenki effektivnosti lecheniia ran [Method of measuring the area and assessing the effectiveness of wound treatment]. *Mezhdunar. med. zhurnal – International Medical Journal*, vol. 7, № 3, pp. 117–120 [in Russian].

Д.А. Пасичний

ПЛАСТИКА ДЕФЕКТІВ СКАЛЬПА МІСЦЕВИМИ ШКІРНО-НАДКІСНИЧНИМИ КЛАПТЯМИ З ОСЬОВИМ КРОВОПОСТАЧАННЯМ

Повідомляється про досвід застосування двохетапного підходу до відновлення дефектів скальпа з тривалим терміном оголення кістки від 19 до 43 діб (у середньому 27,3 доби) заради відстроченої реконструкції посттравматичних повношарових м'якотканинних дефектів скальпа у 4 пацієнтів. Спочатку виконували остеоперфорацію або (і) тангенціальну некректомію для оцінки стану кістки. На другому етапі переміщення шкірно-надкисничного клаптя з осьовим кровопостачанням було виконано одночасно, якщо рана не інфікована та губчаста речовина у місцях остеоперфорацій кровоточила, і як відкладена операція, якщо оброблена рана інфікована і додаткове очищення необхідно. Не було критичних післяопераційних ускладнень або втрат клаптів. Мета реконструкції – відновлення покривних тканин і реваскуляризація склепіння черепа – була досягнута в усіх пацієнтів.

Ключові слова: шкірно-надкисничні клапті, рани, дефекти скальпа, склепіння черепа, реваскуляризація, реконструкція, пластична хірургія.

D.A. Pasichnyi

SCALP DEFECTS REPAIR BY THE LOCAL PERIOSTEOTOME AXIAL FLAPS

Reported is the experience of using the two-staged option for restoration of scalp defect with prolonged bone exposure for delayed (at the average per 27,3 days) reconstruction of posttraumatic full-thickness soft-tissue scalp defects of the 4 patients. At first, the osteoperforation or (and) tangential necrectomy was carried out with the purpose of bone state evaluation. At the second stage, the transfer of periosteotome composite axial flap was performed at the same time, if the wound was not infected and diploe of osteoperforation sites was bleeding, and as a delayed operation, in ease debrided wound was infected and additional cleaning was necessary. There was no critical postoperative complication or flap failure. The reconstructive aims of resurfacing and revascularization of the calvarium were achieved in all patients.

Keywords: *periosteotome flaps, wounds, scalp defect, calvarium, revascularization, reconstruction, plastic surgery.*

Надійшла до редакції 21.05.18

Контактна інформація

Пасічний Дмитро Альфредович – кандидат медичних наук, лікар-комбустіолог КУОЗ «Харківська міська клінічна лікарня швидкої і невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова».

Адреса: Україна, 61000, м. Харків, пров. Балакірева, 3А.

Тел.: +380508242581.

E-mail: dmitrii_pasichnyi@ukr.net.

УРОЛОГІЯ

УДК 616.71-008.82:577.118:616.61-78

*В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, Т.Л. Валковская**Харьковский национальный медицинский университет**Областной клинический центр урологии и нефрологии им. В. И. Шаповала, г. Харьков***ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД
К ЛЕЧЕНИЮ РЕНАЛЬНОЙ ОСТЕОДИСТРОФИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ**

Данные лабораторного и инструментального обследования 96 пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии позволили оценить спектр и распространённость ренальной остеодистрофии и её связь с показателями фосфорно-кальциевого обмена. Больные на протяжении 6 месяцев получали терапию в зависимости от формы поражения костной ткани. Полученные результаты подтверждают целесообразность дифференцированного подхода в коррекции фосфорно-кальциевого обмена и лечении ренальных остеодистрофий.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фосфорно-кальциевый обмен, ренальная остеодистрофия, денситометрия.

Введение

Постоянное совершенствование нефропротективной стратегии и методов диализной терапии позволило существенно улучшить прогноз при хронической болезни почек (ХБП). Однако прогрессирование осложнённый ХБП – артериальной гипертензии и связанных с ней сердечно-сосудистых заболеваний, анемии, минерально-костных нарушений – продолжает влиять на медико-социальную реабилитацию и выживаемость больных. Следует отметить, что в лечении таких серьёзных осложнений ХБП, как анемия и артериальная гипертензия, уже достигнуты определённые успехи, в связи с чем клиницисты сосредоточились на решении другой проблемы – минерально-костных нарушениях при ХБП. Эта патология значительно ухудшает прогноз и встречается практически у всех больных с терминальной почечной недостаточностью.

Уже на ранних стадиях ХБП вследствие транзиторного повышения уровня фосфатов в крови снижается концентрация ионизированного кальция, что вызывает повышение

уровня паратгормона. Этот гормон уменьшает реабсорбцию фосфатов в почках и стимулирует синтез активной формы витамина D_3 – кальцитриола. Последний образуется из холекальциферола путём гидроксирования в печени и почках, при этом образуются кальцидиол $\{25(OH)2D_3\}$ и кальцитриол $\{1,25(OH)2D_3\}$. Лимитирующим ферментом в этом процессе является 1α -гидроксилаза проксимальных канальцев почек. Она же является главным стимулятором абсорбции кальция в кишечнике и в какой-то мере усиливает выход кальция из костей. Повышение уровня паратгормона и кальцитриола на ранних стадиях ХБП нормализует уровень фосфатов и кальция в крови.

Прогрессирование ХБП приводит к задержке фосфатов, и гиперфосфатемия становится постоянной. В свою очередь, высокая концентрация фосфатов стимулирует синтез паратгормона.

Таким образом, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма кальцитриола являются главными причинами возникновения ренальной остеодистрофии, кото-

© В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, Т.Л. Валковская, 2018

рая проявляется разнообразными изменениями скелета и вызывает повышенную морбидность и ухудшение качества жизни больных, получающих заместительную почечную терапию.

Почечная остеодистрофия – это костная патология, которая развивается как осложнение (ХБП) и является одним из проявлений заболевания – минерально-костного нарушения.

Различают пять наиболее распространенных форм почечной остеодистрофии: фиброзный остеит и смешанная остеодистрофия, которые относятся к остеодистрофии с высоким метаболизмом кости; умеренный вторичный гиперпаратиреоз, который относится к остеодистрофии с нормальным обменом кости, адинамическая костная болезнь (АКБ) и остеомалация, относящиеся к остеодистрофии с низким метаболизмом кости.

У пациентов, получающих заместительную почечную терапию, преимущественно диагностируются фиброзный остеит (около 40% пациентов) и АКБ (от 15 до 60%).

Фиброзный остеит – это классическое проявление вторичного гиперпаратиреоза, для которого характерны длительное, бессимптомное течение, высокий уровень паратгормона (более 500 пг/мл), щелочной фосфатазы, фосфора крови. Для уточнения механизмов минерально-костных нарушений при ХБП и их влияния на развитие костной патологии рекомендуется исследование уровня паратгормона, фосфора, кальция, щелочной фосфатазы.

Результаты многочисленных исследований показывают, что пациенты с ХБП подвержены серьезным нарушениям, связанным с минерально-костной болезнью, и что последствия этих патологических процессов при отсутствии адекватной терапии могут быть очень серьезными.

Цель данного исследования – оценка эффективности заместительной почечной терапии у пациентов с ренальной остеодистрофией методом перитонеального диализа и гемодиализа.

Материал и методы

Исследование проведено в отделении нефрологии и перитонеального диализа и отделении гемодиализа областного клинического центра урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала, г. Харьков. Было обследовано 96 пациентов с ХБП 5Д стадии. Заместительную терапию методом постоянного амбулаторного перитонеального диализа в обследованной

группе получали 45 пациентов (33 мужчины и 13 женщин) в возрасте от 19 до 71 года, средний возраст – (45 ± 10) лет. Среди больных ХБП хронический гломерулонефрит отмечен у 65,8%; хронический пиелонефрит – у 2,6%, поликистоз почек – у 15%, диабетическая нефропатия – у 12,6%, гипертоническая болезнь – у 1,1%. Суммарный $Kt/v = 2,31 \pm 0,46$. Длительность заместительной почечной терапии – от 13 месяцев до 9 лет [$(5,0 \pm 0,5)$ лет]. Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ проводился в режиме 4–5 обменов за сутки с интервалом в 4–6 часов. Пациенты использовали диализные растворы дианила с содержанием Ca^{++} 1,75 ммоль/л.

Программный гемодиализ в обследованной группе получал 51 пациент (29 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 23 до 68 лет, средний возраст – (45 ± 10) лет. В подавляющем большинстве случаев терминальная недостаточность была исходом хронического гломерулонефрита у 60,3% больных, хронического пиелонефрита – у 2,4%, диабетической нефропатии – у 12,8%, поликистоза почек – у 20,5%, гипертонической болезни – у 1,3%. Длительность заместительной почечной терапии – от 5 месяцев до 13 лет [$(6,5 \pm 0,5)$ лет]. Гемодиализ выполняли по стандартной программе (12–15 ч/нед, скорость кровотока 250–300 мл/мин). Диализная программа была индивидуальной с учетом «сухой массы», прибавки массы тела в междиализный период и других параметров. $Kt/v = 1,38 \pm 0,15$. Содержание кальция в диализирующем растворе – 1,5 ммоль/л.

Всем пациентам проводили ежемесячное стандартное клинико-лабораторное обследование, включавшее исследование кальция, фосфора, щелочной фосфатазы, 1 раз в 6 месяцев исследование уровня паратгормона. У больных, находящихся на гемодиализном лечении, кровь брали перед началом сеанса; у больных, находящихся на перитонеальном диализе, – в утренние часы.

Для оценки состояния костной ткани использовали ультразвуковую денситометрию пяточной кости с применением аппарата Achilles Express Lunar (США). Оценивали состояние минеральной плотности левой и правой пяточной кости. Анализировали T-критерий: значения в пределах от –1 до –2,5 SD – остеопения; в пределах 2,5 и ниже – остеопороз. Согласно рекомендациям рабочей группы по остеопорозу, при хронической болезни почек для оценки изменения минеральной

плотности костной ткани использовали Z-критерий. При этом снижение минеральной плотности костной ткани основывалось на значении Z-критерия -2 SD и ниже.

Результаты и их обсуждение

В зависимости от характера лабораторных изменений все пациенты были разделены на три группы.

Повышение показателей концентрации паратгормона ≥ 450 пг/мл выявлено у 23 (50%) пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, и у 34 (66%) пациентов, находящихся на гемодиализе, из них у 24 больных уровень паратгормона был выше 1000 пг/мл, и поскольку активность щелочной фосфатазы у них была повышена, в соответствии с рекомендациями поражение костной ткани расценивалось как фиброзный остеит (1-я группа).

У 13 (29%) больных на перитонеальном диализе и 6 (12%) на гемодиализе с концентрацией паратгормона ≤ 150 пг/мл (в среднем 87 пг/мл) и активностью щелочной фосфатазы на нижней границе нормы было диагностировано адинамическое заболевание скелета (2-я группа). Показатели общего кальция в сыворотке были выше, чем у остальных обследованных (в среднем 2,67 ммоль/л).

У 9 (20%) больных на перитонеальном диализе и 11 (22%) на гемодиализе была смешанная форма ренальной остеодинтрофии – сочетание гиперпаратиреоза с дефектом минерализации (3-я группа). Активность щелочной фосфатазы у этих пациентов оставалась низкой, а концентрация паратгормона колебалась в пределах 150 – 450 пг/мл (в среднем 290 пг/мл).

У 5 (11%) пациентов на перитонеальном диализе и 6 (12%) на гемодиализе не было выявлено изменений со стороны фосфорно-кальциевого обмена (4-я группа), табл. 1 и 2.

Лечебная тактика пациентов с ренальной остеодинтрофией зависит от формы костной патологии и имеет два противоположных направления. У больных с фиброзным остеоитом лечение направлено на подавление синтеза и секреции паратгормона и, наоборот, на оживление метаболизма костной ткани при адинамическом заболевании скелета путём повышения продукции и секреции паратгормона.

Двадцать один пациент, получающий заместительную почечную терапию методом перитонеального диализа, и 34 – методом гемодиализа с фиброзным остеоитом получали альфа-Д3-Тева в дозе от 0,5 до 1,0 мк/сут. У 28 (51%) пациентов с гиперфосфатемией терапия альфа Д3-Тева сочеталась с ацетатом кальция в дозе 1,5 г/сут; 9 (16%) пациентов с гиперкальциемией и гиперфосфатемией получали ренагель в дозе 800 мг/с.

Пациентам 2-й группы с целью стимуляции остеосинтетических процессов был назначен ретаболил в дозе 50 мг в/м 1 раз в 3 дня, 4 пациента с гиперкальциемией получали ренагель в дозе 800 мг/с.

В связи с тем, что для поддержания процесса ремоделирования кости на нормальном уровне у пациентов с ХБП 5Д стадии следует стремиться сохранять оптимальный уровень паратгормона примерно в интервале двух- – четырёхкратного превышения верхней границы нормы (150–300 пг/мл) и допустимый уро-

Таблица 1. Показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе

Показатель	1-я группа (n=21)		2-я группа (n=10)		3-я группа (n=9)	
	в начале лечения	через 6 мес лечения	в начале лечения	через 6 мес лечения	в начале лечения	через 6 мес лечения
ПТГ, пг/мл	923,0 \pm 22,4	604,0 \pm 15,8	87,7 \pm 43,5	107,7 \pm 53,7	328,0 \pm 18,5	354 \pm 39,8
Са, ммоль/л	2,24 \pm 0,21	2,28 \pm 0,18	2,67 \pm 0,12	2,38 \pm 0,14	2,26 \pm 0,14	2,31 \pm 0,12
Р, ммоль/л	2,11 \pm 0,26	1,81 \pm 0,27	1,70 \pm 0,18	1,68 \pm 0,15	1,56 \pm 0,17	1,48 \pm 0,15
ЩФ, Ед/л	783,8 \pm 95,8	406,0 \pm 54,7	90,8 \pm 25,3	111,0 \pm 18,7	118,0 \pm 112,0	104,0 \pm 98,0

Таблица 2. Показатели фосфорно-кальциевого обмена у пациентов, находящихся на гемодиализе

Показатель	1-я группа (n=34)		2-я группа (n=6)		3-я группа (n=11)	
	в начале лечения	через 6 мес лечения	в начале лечения	через 6 мес лечения	в начале лечения	через 6 мес лечения
ПТГ, пг/мл	868,0 \pm 32,4	604,0 \pm 15,8	94,5 \pm 54,5	117,0 \pm 18,5	87,7 \pm 43,7	98,0 \pm 39,8
Са, ммоль/л	2,44 \pm 0,31	2,38 \pm 0,15	2,87 \pm 0,12	2,40 \pm 0,14	2,58 \pm 0,19	2,38 \pm 0,15
Р, ммоль/л	1,93 \pm 0,26	1,60 \pm 0,27	1,68 \pm 0,18	1,54,0 \pm 0,17	1,61 \pm 0,5	1,58 \pm 0,14
ЩФ, Ед/л	873,8 \pm 65,8	506,0 \pm 37,7	115,5 \pm 103,0	119,0 \pm 98,0	114,0 \pm 91,0	122,0 \pm 96,0

вень паратгормона примерно в интервале двух- – девятикратного превышения верхней границы нормы (130–600 пг/мл) (KDIGO), пациенты 2-й группы дополнительной терапии не получали.

Эффективность терапии устанавливали в соответствии с международными клиническими и практическими рекомендациями по метаболизму кости и патологии скелета при хронической болезни почек.

Пациентам 3-й группы с целью стимуляции остеосинтетических процессов был назначен ретаболил в дозе 50 мг внутримышечно 1 раз в 3 дня, 4 пациента с гиперкальциемией получали ренагель в дозе 800 мг/с.

После 6 месяцев терапии уровень ПТГ у 42 (44%) пациентов стал ниже 600 пг/мл, у 6 (6%) пациентов составил 700–800 пг/мл, у 7 (7%) остался выше 1000 пг/мл. Показатели кальция и фосфора у 47 пациентов (49%) снизились до целевого уровня. При денситометрическом исследовании в динамике у 36 (38%) пациентов остеопароз заменился остеопе-

нией, у 19 (20%) пациентов архитектура кости осталась без изменений. Достоверно снизился уровень щелочной фосфатазы. Уменьшились клинические проявления нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

Выводы

1. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с хронической болезнью почек 5Д стадии сопровождаются развитием ренальной остеодистрофии.

2. Исследование кальция, фосфора, паратгормона, щелочной фосфатазы, проведение денситометрического исследования у больных с хронической болезнью почек 5Д стадии позволяет не только определить состояние фосфорно-кальциевого обмена, но и контролировать адекватность проводимой терапии.

3. Использование дифференцированных схем лечения при различных вариантах почечной остеодистрофии способствовало нормализации фосфорно-кальциевого обмена и метаболизма кости, увеличению минеральной плотности костной ткани.

Литература

1. Лісовий В.М. Адекватність використання постійного амбулаторного перитонеального діалізу в діалізованому центрі м. Харкова / В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва // Український журнал нефрології та діалізу. – 2013. – № 1. – С. 128–129.

2. Лесовой В.Н. Применение перитонеального диализа как метода коррекции уремического синдрома у пациентов с хронической болезнью почек / В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева // Международный медицинский журнал. – 2011. – Т. 17, № 3 (67). – С. 95–100.

3. Рожинская Л.Я. Вторичный гиперпаратиреоз и почечные остеопатии при хронической почечной недостаточности / Л.Я. Рожинская // Нефрология и диализ. – 2013. – Т. 4 (2). – С. 241–247.

4. Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients / M.D. Danese, V. Belozeroff, K. Smirnakis, Rothman K.J. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2015. – № 3. – С. 1423–1429.

5. Calvo M.S. Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations / M.S. Calvo, A.J. Moshfegh, K.L. Tucker // Adv. Nutr. – 2014. – Vol. 5. – P. 104–113.

6. The treatment of osteodystrophy in dialyzed uremic patients: results of the first Sardinian audit / M.C. Mereu, P.G. Bolasco, A. Pinna et al. // G. Ital. Nefrol. – 2014. – Vol. 21 (4). – P. 362–370.

7. Мазуренко С.О. Ремоделирование костной ткани и патологическая физиология почечных остеодистрофий / С.О. Мазуренко, А.Н. Шишкин, О.Г. Мазуренко // Нефрология. – 2012. – Т. 6, №2. – С. 15–27.

8. Паратиреоидная функция и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом / А.В. Борисов, А.И. Мордик, Е.В. Борисова и др. // Остеопороз и остеопатии. – 2014. – № 1. – С. 6–10.

References

1. Lisovyi V.M., Andoniev N.M. (2013). Adekvatnist vykorystannia postiinoho ambulatornoho perytonealnoho dializu v dializnomu tsentri m. Kharkova [Adequacy of the use of permanent ambulatory peritoneal dialysis in the dialysis center of the city of Kharkiv]. *Ukrainskyi zhurnal nefrolohii ta dializu – Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, № 1, pp. 128–129 [in Ukrainian].

2. Lesovoy V.N., Andoniev N.M. (2011). Primeneniie peritonealnoho dializa kak metoda korrektsii uremicheskoho sindroma u patsientov s hronicheskoi bolezniiu pochek [The use of peritoneal dialysis as a method of correcting uremic syndrome in patients with chronic kidney disease] // *Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal – International Medical Journal*, vol. 17, № 3 (67), pp. 95–100 [in Russian].

3. Rozhinskaia L.Ya. (2013). Vtorichniy hiperparatireoz i pochechnyie osteopatii pri hronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti [Secondary hyperparathyroidism and renal osteopathy in chronic renal failure]. *Nefrologiia i dializ – Nephrology and dialysis*, vol. 4 (2), pp. 241–247 [in Russian].

4. Danese M.D., Belozeroff V., Smirnakis K., Rothman K.J. (2015). Consistent control of mineral and bone disorder in incident hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 3, pp. 1423–1429.

5. Calvo M.S., Moshfegh A.J. and Tucker K.L. (2014). Assessing the health impact of phosphorus in the food supply: issues and considerations. *Adv. Nutr.*, vol. 5, pp. 104–113.

6. Mereu M.C., Bolasco P.G., Pinna A., Carzedda L.G., Branca G.F., Di Lauro L. et al. (2014). The treatment of osteodystrophy in dialyzed uremic patients: results of the first Sardinian audit. *G. Ital. Nefrol.*, vol. 21 (4), pp. 362–370.

7. Mazurenko S.O., Shishkin A.N., Mazurenko O.H. (2012). Remodelirovaniie kostnoi tkani i patolohicheskaia fiziologhiia pochechnykh osteodistrofii [Remodeling of bone tissue and pathological physiology of renal osteodystrophies]. *Nefrologiia – Nephrology*, vol. 6, № 2, pp. 15–27 [in Russian].

8. Borisov A.V., Mordik A.I., Borisova E.V. et al. (2014). Paratireoidnaia funktsiia i mineralnaia plotnost kostnoi tkani u patsientov s hronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti, nahodiashchihsia na lechenii prohrannym hemodializom [Parathyroid function and mineral density of bone tissue in patients with chronic renal failure who are on treatment with programmed hemodialysis]. *Osteoporoz i osteopatii – Osteoporosis and osteopathy*, № 1, pp. 6–10 [in Russian].

В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва, Т.Л. Валковська

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ РЕНАЛЬНОЇ ОСТЕОДИСТРОФІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК 5Д СТАДІЇ

Дані лабораторного та інструментального обстеження 96 пацієнтів з хронічною хворобою нирок 5Д стадії дозволили оцінити спектр і поширеність ренальної остеодистрофії та її зв'язок із показниками фосфорно-кальцієвого обміну. Хворі протягом 6 місяців отримували терапію в залежності від форми ураження кісткової тканини. Отримані результати підтверджують доцільність диференційованого підходу до корекції фосфорно-кальцієвого обміну та лікування ренальних остеодистрофій.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, фосфорно-кальцієвий обмін, ренальна остеодистрофія, денситометрія.

V.N. Lesovoy, N.M. Andonjeva, T.L. Valkovskaya

A DIFFERENTIATED APPROACH IN THE TREATMENT OF RENAL OSTEODYSTROPHY IN PATIENTS WITH CHRONIC DISEASE KIDNEY 5D STAGE

The data of laboratory and instrumental examination of 96 patients with chronic stage 5D kidney disease allowed to estimate the range and prevalence of renal osteodystrophy and its relationship with the parameters of phosphoric-calcic metabolism. Patients received therapy for 6 months depending on the form of bone tissue damage. The results confirm the expediency of a differentiated approach in the correction of phosphoric calcic- metabolism and the treatment of renal osteodystrophy.

Keywords: chronic kidney disease, phosphoric-calcic metabolism, renal osteodystrophy, densitometry.

Надійшла до редакції 27.06.18

Контактна інформація

Лісовий Володимир Миколайович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, ректор Харківського національного медичного університету, директор КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Андон'єва Ніна Михайлівна – доктор медичних наук, професор кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету, завідувача відділенням нефрології і перитонеального діалізу КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Валковська Тетяна Леонідівна – аспірант, асистент кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету.

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

Тел.: +380990158588.

УДК 616.61-008.64:616.61-006:616.61-089.87

*В.М. Лісовий, Н.М. Андон'єва, М.М. Поляков, О.А. Гуц,
М.Я. Дубовик, С.М. Колупаєв*

Харківський національний медичний університет

Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В. І. Шаповала, м. Харків

АЛЬТЕРНАТИВНИЙ ПІДХІД ДО КОРЕКЦІЇ УРЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТКИ З ПУХЛИНОЮ НИРКИ НА ФОНІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Злоякісні новоутворення нирки в уремічних пацієнтів є відносно розповсюдженим видом пухлин. Асоціація цих захворювань значно погіршує прогноз для хворого, а при неможливості проведення нирковозамісної терапії неминуче веде до фатального результату. У роботі описано спостереження за пацієнткою з уремічним синдромом на фоні цукрового діабету із множинними судинними ускладненнями, у якої був діагностований світлоклітинний рак нирки. З ряду причин нирковозамісна терапія не могла бути виконана. Нефректомія, проведена у зв'язку з наявністю пухлини, значно поліпшила стан хворої, зменшила прояви нефротичного синдрому, сповільнила прогресування ниркової недостатності, дозволила віддалити необхідність проведення нирковозамісної терапії.

Ключові слова: *уремічний синдром, цукровий діабет, рак нирки, нефректомія.*

Вступ

Актуальність проблеми хронічної хвороби нирок обумовлена високою поширеністю її в популяції, яка складає, за даними епідеміологічних досліджень, від 10 до 20% [1]. Більшість хворих на хронічну хворобу нирок – це пацієнти з вторинними нефропатіями внаслідок цукрового діабету, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, ожиріння.

Одним із загальноновизнаних неінфекційних захворювань, яке має епідемічний характер зростання, є цукровий діабет (ЦД). За даними Міжнародної діабетичної федерації, в 2017 р. кількість хворих на ЦД у світі склала 424,9 млн осіб (8,8% населення). Однак, за прогнозами до 2045 р., популяція хворих на ЦД може досягти 628,6 млн осіб, тобто кожний десятий дорослий мешканець планети може бути хворим на ЦД. Стрімке зростання числа хворих на ЦД супроводжується і повсюдним збільшенням числа хворих з мікросудинними ускладненнями з боку нирок – з діабетичною нефропатією, яка, за даними міжнародних реєстрів, розвивається у 20–40% людей з діабетом. Дані з 54 країн показують, що понад 80% випадків термінальної хронічної ниркової недостатності викликані діабетом,

гіпертонією або їх поєднанням. На долю діабету припадає від 12 до 55% випадків. Поширеність термінальної хронічної ниркової недостатності також у 10 разів вище у людей з діабетом, ніж без нього [2].

За даними різних авторів, є асоціація між термінальною хронічною нирковою недостатністю та новоутвореннями [3], а у хворих на нирковозамісній терапії поширеність новоутворень перевищує відповідний показник в загальній популяції в 4 рази [4].

Злоякісні новоутворення нирок належать до ракових захворювань, що досить часто зустрічаються у дорослих і складають приблизно 3% від усіх випадків злоякісних новоутворень (4,3% від усіх новоутворень у чоловіків і 2,9% – у жінок).

Нирковоклітинний рак складає 90–95% пухлин нирок. Захворюваність на нирковоклітинний рак у всьому світі оцінюється приблизно як 270 тис. нових випадків, а смертність – 116 тис. осіб. Медіана віку при встановленні діагнозу складає 61 рік [5].

Пацієнти з раковими захворюваннями частіше мають хронічну хворобу нирок у порівнянні з загальною популяцією. Так, за даними авторів [6], швидкість клубочкової фільтра-

ції у 20% пацієнтів з раком нижче 60 мл/хв. У пацієнтів з нирковоклітинним раком хронічна хвороба нирок III ст. виявляється в 22% випадків, а у віковій групі за 70 років – у 40%.

У Європі захворюваність на нирковоклітинний рак коливається від 2,9 до 15,3% у чоловіків і від 1,5 до 7,6% у жінок [7]. У США серед усіх причин смертей від онкологічних захворювань рак нирки складає 2,3% та займає 13-тє місце. Щорічно частота нирковоклітинного раку складає 109596 випадків, при цьому частка пацієнтів молодше 65 років складає 59%. З них 80% мають локалізовану пухлину, у 16% відмічено регіональне залучення, у 3% – віддалені метастази. У осіб старше 75 років це співвідношення дещо інше – 75, 16 та 5% відповідно [8].

Сучасна класифікація нирковоклітинного раку базується на морфологічних, генетичних та молекулярних особливостях і нараховує 5 основних типів: світлоклітинна карцинома (60–85%), папілярна карцинома (7–14%), хромофобний рак (4–10%), онкоцитом (2–5%) і рак протоків Белліні (1–2%), що походить з інтеркаліруючих клітин збірних проток нирки [9].

Пухлини нирки швидко метастазуються і в 25% випадків діагностуються на пізніх стадіях. На жаль, прогноз метастатичного раку нирки вкрай несприятливий. Без лікування при наявності метастазів виживаність становить 10–13 місяців [10].

Радикальна нефректомія, як і раніше, залишається золотим стандартом хірургічного лікування нирковоклітинного раку, у тому числі малих пухлин, і проводиться більш ніж у 80% випадків [11].

Клінічне спостереження

Хвора Ч., 54 років, була госпіталізована в нефрологічне відділення Обласного клінічного центру урології та нефрології ім. В. І. Шаповала (м. Харків) в ургентному порядку у зв'язку з явищами гіпергідратації на фоні важкої форми цукрового діабету в стадії судинних ускладнень: діабетична ретинопатія, амбліопія, ураження нирок, яке проявлялося уремичною інтоксикацією на фоні нефротичного синдрому.

При надходженні пацієнтка пред'являла скарги на головний біль, нудоту, блювання, домішок крові в сечі, періодичне підвищення температури тіла.

Об'єктивно: стан хворої важкий, шкірні покриви бліді, набряки обличчя, кінцівок,

передньої черевної стінки; над легеньми ясний легеневий звук, дихання везикулярне, в нижніх відділах ослаблене; серцева діяльність ритмічна, акцент другого тону на аорті, систолічний шум на верхівці серця, АТ 140/100 мм рт. ст., живіт збільшений у розмірах із-за асцити.

В клінічному аналізі крові: еритроцити – $3,6 \cdot 10^{12}/л$, Hb – 98 г/л, лейкоцитарна формула без змін, швидкість осідання еритроцитів – 32 мм/год. У клінічному аналізі сечі: відносна щільність 1008, білок – 5,87 г/л, еритроцити 40–50 у полі зору, лейкоцити 8–14 у полі зору, циліндри гіалінові, зернисті 3–6 у полі зору. При біохімічному дослідженні крові: глюкоза – 5,6 ммоль/л, сечовина – 25,3 ммоль/л, креатинін – 628,4 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації – 27,5 мл/хв, загальний білок – 53,8 г/л, калій – 2,6 ммоль/л, кальцій – 1,95 ммоль/л; холестерин – 6,8 г/л. За даними УЗД спостерігаються ознаки дифузної патології паренхіми нирок, паренхіма – 1,5 см.

На підставі проведених досліджень і даних клінічного спостереження встановлений клінічний діагноз: цукровий діабет 2-го типу, важкий перебіг, субкомпенсований, хронічна хвороба нирок IV ст.: діабетична нефропатія, рецидивуючий нефротичний синдром, симптоматична ренальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, атеросклеротичний коронар-кардіосклероз, серцева недостатність ІІБ ст.; анемія; діабетична ретинопатія, амбліопія судин сітківки.

Постало питання про початок нирковозамісної терапії. Проведення перитонеального діалізу було сумнівним, оскільки хвора мала проблеми із зором, а виконання гемодіалізу було ускладнене у зв'язку з віддаленим проживанням від діалізного центру.

Почата нефропротективна судинна терапія, призначені ентеросорбенти, корекція вуглеводного обміну, на фоні чого стан хворої суттєво не змінився, зберігалася гематурія. Пацієнтці проведена мультиспіральна комп'ютерна томографія з контрастним посиленням, за даними якої права нирка має нормальну форму, розміри 122×60 мм, товщина паренхіми до 20 мм, сама паренхіма без вогнищевих змін; відзначається порушення диференціювання коркового та мозкового шарів; порожнинна система не розширена; екскреторна функція збережена, параренальна жирова клітковина не змінена. Ліва нирка має нормальну форму, розміри 124×64 мм, товщина

паренхіми до 20 мм, порушення диференціювання коркового та мозкового шарів, порожнинна система не розширена, екскреторна функція збережена. В артеріальну фазу в середньому сегменті по задній поверхні відзначається гіперваскулярне утворення розмірами 11×9×17 мм з відносно чіткими контурами, в портовонозну та відстрочену фази ізоденсивне до навколишньої паренхіми. В тілі правого наднирника визначається утворення округлої форми розмірами 12×11 мм з чіткими контурами із щільністю жиру (до 112 НУ). Лімфатичні вузли черевної порожнини, заочеревинного простору, тазової локалізації не збільшені, кістково-деструктивні зміни не виявлені, відзначаються дегенеративно-дистрофічні зміни у хребті на досліджуваному рівні, вогнищеве утворення лівої нирки, ознаки дифузних змін паренхіми обох нирок, гіпертрофії стінок сечового міхура; утворення правого наднирника (мієлоліпома); атеросклеротичні зміни черевної аорти.

Через наявність вогнищевих змін лівої нирки хвора переведена в урологічне відділення для оперативного втручання, де провели лівобічну нефректомію. Під інгальційним наркозом здійснено люмботомічний доступ до лівої нирки. Виділено сечовід, ниркові вена та артерія пересічені та перев'язані, нирка видале-

на разом з навколишньою клітковиною. Гістологічно верифікований світлоклітинний рак.

Післяопераційний період протікав без ускладнень. Стан хворої покращився: в катанезі через 2 місяці зменшилася протеїнурія (0,37 г/л білка в клінічному аналізі сечі), відсутня гематурія, підвищився гемоглобін крові до 114 г/л, нормалізувалася швидкість осідання еритроцитів до 15 мм/год, загальний білок крові 60,2 г/л, зменшилися набряки – ознаки нефротичного синдрому; знизилася також уремичні показники: сечовина 15,0 ммоль/л, креатинін 160 мкмоль/л.

Інтеграція допомоги нефролога та уролога на ранніх етапах захворювання дозволила виявити онкопатологію у пацієнтки з важкою формою цукрового діабету в стадії генералізованих судинних ускладнень та провести раннє оперативне втручання, що сповільнило темпи прогресування ниркової недостатності й стабілізувало стан хворої.

Таким чином, своєчасна діагностика раку нирки з наступною нефректомією у пацієнтки з уремичним синдромом на фоні важкого цукрового діабету дозволила уповільнити прогресування ниркової недостатності, віддалити необхідність нирковозамісної терапії і тим самим покращити якість життя пацієнтки та прогноз захворювання.

References

1. Clase C., Garg A., Kiberd M. (2002). Prevalence of low glomerular filtration rate in non-diabetic Americans: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am. Soc. Nephrol.*, vol. 13 (5), pp. 1338–1349.
2. *IDF Diabetes Atlas Eighth edition 2017 / International Diabetes Federation* (2017). Available from: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>.
3. Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K., Charytan D.M., Diez J., Hart R.G. et al. (2011). Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*, vol. 80 (6), pp. 572–586.
4. Matas A.J., Simmons R.L., Kjellstrand C.M., Buselmeier T.J., Najarian J.S. (1975). Increased incidence of malignancy during chronic renal failure. *Lancet.*, vol. 19 (1), pp. 883–886.
5. Ferlay J., Autier P., Boniol M., Heanue M., Colombet M., Boyle P. (2007). Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann. Oncol.*, vol. 18 (3), pp. 581–592.
6. Launay-Vacker V., Oudard S., Janus N., Gligorov J., Pourrat X., Rixe O. et al. (2007). Renal Insufficiency and Cancer Medications (IRMA) Study Group. Prevalence of renal insufficiency in cancer patients and implications for anticancer drug management: the renal insufficiency and anticancer medications (IRMA) study. *Cancer.*, vol. 110 (6), pp. 1376–1384.
7. Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S. (2010). Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat. Rev. Urol.*, vol. 7 (5), pp. 245–257.
8. Noone A.M., Howlader N., Krapcho M., Miller D., Bishop K., Kosary C.L. et al. (eds) (april 2018). SEER Cancer Statistics Review 1975–2015. *National Cancer Institute*. Bethesda, MD. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site.

9. Rathmell W.K., Godley P.A. (2010). Recent updates in renal cell carcinoma. *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 22 (3), pp. 250–256.

10. Garcia J.A., Cowey C.L., Godley P.A. (2009). Renal cell carcinoma. *Curr. Opin. Oncol.*, vol. 21 (3), pp. 266–271.

11. Dulabon L.M., Lowrance W.T., Russo P. Huang W.C. (2010). Trends in renal tumor surgery delivery within the United State. *Cancer*, vol. 116, p. 2316.

В.Н. Лесовой, Н.М. Андоньева, Н.Н. Поляков, Е.А. Гуц, М.Я. Дубовик, С.М. Колупаев

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПОДХОД К КОРРЕКЦИИ УРЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТКИ С ОПУХОЛЬЮ ПОЧКИ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Злокачественные новообразования почки у уремиических пациентов являются относительно распространённым видом опухолей. Ассоциация этих заболеваний значительно ухудшает прогноз для больного, а при невозможности проведения почечно-заместительной терапии неизбежно ведёт к фатальному исходу. В работе описано наблюдение за пациенткой с уремиическим синдромом на фоне сахарного диабета с множественными сосудистыми осложнениями, у которой был диагностирован светлоклеточный рак почки. По ряду причин почечно-заместительная терапия не могла быть выполнена. Нефрэктомия, проведённая в связи с наличием опухоли, значительно улучшила состояние больной, уменьшила проявления нефротического синдрома, замедлила прогрессирование почечной недостаточности, позволила отдалить необходимость проведения почечно-заместительной терапии.

Ключевые слова: уремиический синдром, сахарный диабет, рак почки, нефрэктомия.

V.M. Lisovyi, N.M. Andonieva, M.M. Poliakov, O.A. Huts, M.Ya. Dubovyk, S.M. Kolupaiev

ALTERNATIVE APPROACH TO CORRECTION OF UREMIC SYNDROME FOR PATIENT WITH KIDNEY TUMOUR AGAINST A BACKGROUND OF DIABETES

Malignant kidney neoplasms in uremic patients is a relatively common type of tumors. The association of these diseases significantly worsens the prognosis for the patient, and if it is impossible to perform renal replacement therapy, inevitably leads to a fatal outcome. The article describes the observation of a patient with uremic syndrome against a background of diabetes mellitus with multiple vascular complications, in which the clear-celled kidney cancer was diagnosed. For a number of reasons, renal replacement therapy could not be performed. The nephrectomy performed in connection with the presence of the tumor significantly improved the patient's condition, reduced the manifestations of the nephrotic syndrome, slowed the progression of renal failure, allowed to postpone the need for renal replacement therapy.

Key words: uremic syndrome, diabetes mellitus, kidney cancer, nephrectomy.

Надійшла до редакції 11.07.18

Контактна інформація

Лісовий Володимир Миколайович – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, ректор Харківського національного медичного університету, директор КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Андон'єва Ніна Михайлівна – доктор медичних наук, професор кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету, завідувача відділенням нефрології і перитонеального діалізу КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

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

Тел.: +380577385270.

E-mail: urology.knmu@ukr.net.

Поляков Микола Миколайович – кандидат медичних наук, доцент кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету; завідувач відділенням трансплантації КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Гуц Олена Анатоліївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету; лікар-ординатор відділення нефрології і перитонеального діалізу КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Дубовик Марія Ярославівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету; лікар-ординатор відділення нефрології і перитонеального діалізу КНП ХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала».

Колупасєв Сергій Михайлович – кандидат медичних наук, доцент кафедри урології, нефрології та андрології Харківського національного медичного університету.

УДК 616.62-053.18-091:618.3-06:616.8-009.24

И.В. Сорокина¹, М.С. Мирошниченко¹, А.В. Арсеньев²

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Национальный фармацевтический университет

ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ ДОНОШЕННЫХ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЁННЫХ, РАЗВИВАВШИХСЯ В УСЛОВИЯХ МАТЕРИНСКОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Представлены результаты исследования органомерических показателей мочевого пузыря доношенных 38 плодов и 40 новорождённых, которые развивались в условиях материнской преэклампсии различной степени тяжести. Установлено, что преэклампсия лёгкой степени тяжести не влияет на длину, ширину и увеличивает толщину мочевого пузыря плодов и новорождённых. Преэклампсия средней степени тяжести и тяжёлая приводят к уменьшению длины, ширины и увеличению толщины мочевого пузыря потомства. У новорождённых по сравнению с плодами выявлено возрастное преобладание длины, ширины и толщины мочевого пузыря. Анализ изменения органомерических параметров мочевого пузыря с 37-й по 40-ю неделю гестации показал, что при лёгкой преэклампсии матери у плодов длина и ширина увеличиваются, толщина не изменяется, а у новорождённых не изменяются все три показателя; при преэклампсии средней степени тяжести у плодов ширина и толщина увеличиваются, длина не изменяется, а у новорождённых не изменяются все три показателя; при тяжёлой преэклампсии у плодов длина не изменяется, ширина и толщина увеличиваются, а у новорождённых длина и толщина увеличиваются, а ширина не изменяется.

Ключевые слова: *мочевой пузырь, плод, новорождённый, материнская преэклампсия, длина, ширина и толщина мочевого пузыря.*

Введение

Мочевой пузырь относится к органам мочевыделительной системы, деятельность которого включает накопление и удержание мочи, её эвакуацию по уретре наружу (мочеиспускание), а также облегчение поступлений порций мочи из терминальных отделов мочеоточника и предотвращение обратного поступления мочи из мочевого пузыря в мочеоточник [1].

В настоящее время среди исследователей и клиницистов возрос интерес к проблеме нарушений уродинамики нижних мочевых путей у детей, что обусловлено широкой распространённостью этих нарушений: в среднем то или иное нарушение контроля функций мочевого пузыря с соответствующей клинической картиной наблюдается у каждого пятого ребёнка [2]. Известно, что нарушения функций мочевого пузыря у детей служат пусковым механизмом развития осложнений

со стороны верхних мочевых путей и почек [3]. Многие аспекты дисфункций мочевого пузыря у детей на данный момент остаются неясными [4], что диктует необходимость проведения комплексных клинко-морфологических исследований.

«Сценарий» здоровья человека на всю жизнь, как известно, закладывается в период внутриутробного существования [5]. Крайне важным должен быть здоровый старт в жизнь каждого ребёнка, который определяется, прежде всего, состоянием здоровья матери, особенностями течения беременностей и родов [6].

Учёными доказано, что риск внутриутробных заболеваний у плода в 50 раз выше, чем в последующие периоды постнатальной жизни [5], в связи с тем, что именно антенатальный период характеризуется интенсивным ростом и развитием ребёнка, при этом механизмы резистентности и функционирования органов и систем находятся на этапе формиро-

© И.В. Сорокина, М.С. Мирошниченко, А.В. Арсеньев, 2018

вания, когда даже незначительные повреждающие факторы со стороны материнского организма могут привести к значительным нарушениям в организме ребёнка и развитию заболеваний [7, 8].

Преэклампсия относится к числу серьёзных осложнений беременности, характеризуется гипертензией, протеинурией, наличием либо отсутствием отёков и является ведущей причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [9]. Данные литературы [10] и результаты собственных исследований [11] свидетельствуют о том, что преэклампсия матери является фактором риска развития заболеваний органов мочевыделительной системы плодов и новорождённых.

Оценка параметров органа является одним из важных критериев определения его состояния [12]. В отечественной и зарубежной литературе мы не нашли работ, посвящённых изучению размеров мочевого пузыря плодов и новорождённых от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией различной степени тяжести.

Цель данного исследования – выявить органомерические особенности мочевого пузыря доношенных плодов и новорождённых, которые развивались в условиях материнской преэклампсии различной степени тяжести.

Материал и методы

Материалом исследования был мочевой пузырь плодов и новорождённых. Во время проведения вскрытий на базе коммунального учреждения здравоохранения «Харьковский городской перинатальный центр» измеряли длину, ширину и толщину мочевого пузыря. Критериями отбора служило отсутствие пороков развития органов мочевыделительной системы у плодов и новорождённых, а также срок гестации от 37 до 40 недель. Было сформировано четыре группы: 1-я – плоды ($n=13$) и новорождённые ($n=15$) от матерей с физиологической беременностью; 2-я – плоды ($n=12$) и новорождённые ($n=13$) от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией лёгкой степени тяжести; 3-я – плоды ($n=13$) и новорождённые ($n=14$) от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией средней степени тяжести; 4-я – плоды ($n=13$) и новорождённые ($n=13$) от матерей, беременность которых осложнилась преэклампсией тяжёлой степени.

Средние значения показателей в группах сравнивали с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Значимость разли-

чий между показателями принималась при $p<0,05$. Критерий рассчитывали в программе «StatisticSoft 6.0».

Для изучения органомерических показателей в течение 37–40 недель гестации использовали регрессионный анализ. Рассматривали линейные аппроксимации длины, ширины и толщины мочевого пузыря в зависимости от недели гестации. Регрессионный анализ проводили в «Microsoft Office Excel 2003». Полученные уравнения использовали для вычисления значений органомерических показателей на 37-й и 40-й неделе гестации, на основании которых оценивали процент изменения данных показателей за указанный период.

Результаты и их обсуждение

Во время проведения вскрытий плодов и новорождённых всех групп мочевой пузырь был представлен полым органом и располагался в брюшной полости, что соответствует данным литературы [13].

В 1-й группе у плодов и новорождённых среди трёх измеренных показателей мочевого пузыря максимальное значение приходилось на его длину, минимальное – на толщину, а показатель ширины занимал промежуточное положение (табл. 1).

Полученные нами органомерические показатели мочевого пузыря у новорождённых 1-й группы несколько отличаются от таковых, приведённых в литературе. Так, согласно А. Андронеску, у новорождённых длина, ширина и толщина пустого мочевого пузыря составляют соответственно 24–30, 17–21 и 5–15 мм, а наполненного мочевого пузыря – 50–55, 30–50 и 30–40 мм [14].

В 1-й группе у новорождённых по сравнению с плодами происходило значимое ($p<0,05$) возрастное увеличение длины, ширины и толщины мочевого пузыря.

Во 2-й – 4-й группах так же, как и в 1-й группе, среди изученных показателей мочевого пузыря максимальное значение приходилось на длину, минимальное – на толщину, а ширина занимала промежуточное положение (табл. 1). Также в данных группах были выявлены значимо ($p<0,05$) большие значения длины, ширины и толщины мочевого пузыря у новорождённых по сравнению с плодами, что обусловлено возрастными изменениями.

У плодов и новорождённых 2-й группы по сравнению с 1-й группой длина и ширина мочевого пузыря значимо ($p>0,05$) не различались, а толщина значимо ($p<0,05$) увеличива-

Таблиця 1. Органометричні показателі мочевого пузьря плодів і новорождених

Група	Длина	Ширина	Толщина
<i>Плод</i>			
1-я	36,15±0,54 p ₁ =0,000010	27,31±0,88 p ₁ =0,000174	8,62±0,33 p ₁ =0,000034
2-я	35,92±0,72 p ₁ =0,000090 p ₂ =0,764818	26,75±1,14 p ₁ =0,005091 p ₂ =0,849015	12,25±0,28 p ₁ =0,003942 p ₂ =0,000032
3-я	30,15±0,72 p ₁ =0,000010 p ₂ =0,000021 p ₃ =0,000113	21,85±0,56 p ₁ =0,000056 p ₂ =0,000164 p ₃ =0,003312	14,23±0,28 p ₁ =0,001055 p ₂ =0,000015 p ₃ =0,000407
4-я	25,08±0,70 p ₁ =0,000015 p ₂ =0,000015 p ₄ =0,000331	19,15±0,55 p ₁ =0,000021 p ₂ =0,000015 p ₄ =0,001919	17,15±0,61 p ₁ =0,003191 p ₂ =0,000015 p ₄ =0,000591
<i>Новорождених</i>			
1-я	45,27±0,87	33,67±1,05	12,20±0,41
2-я	44,69±1,27 p ₂ =0,799991	33,08±1,31 p ₂ =0,890086	14,39±0,50 p ₂ =0,002189
3-я	38,71±0,64 p ₂ =0,000041 p ₃ =0,002060	27,07±0,65 p ₂ =0,000045 p ₃ =0,001899	16,43±0,47 p ₂ =0,000007 p ₃ =0,014264
4-я	36,39±0,87 p ₂ =0,000031 p ₄ =0,021168	23,85±0,70 p ₂ =0,000009 p ₄ =0,003076	20,23±0,63 p ₂ =0,000007 p ₄ =0,000226

Примечание. p₁ – по сравнению с показателем новорожденного; p₂ – по сравнению с показателем 1-й группы; p₃ – по сравнению с показателем 2-й группы; p₄ – по сравнению с показателем 3-й группы.

лась. В 3-й и 4-й группах у плодов и новорожденных длина и ширина мочевого пузыря были значимо (p<0,05) меньшими по сравнению с соответствующими показателями 1-й группы, а толщина значимо (p<0,05) большей.

Интересно то, что с увеличением степени тяжести материнской преэклампсии, то есть от 3-й группы к 4-й, длина и ширина мочевого пузыря у плодов и новорожденных значимо (p<0,05) уменьшались, а толщина значимо (p<0,05) увеличивалась.

Увеличение длины, ширины и толщины мочевого пузыря у плодов и новорожденных исследуемых групп за период с 37-й по 40-ю неделю гестации происходило в соответствии с уравнениями, представленными в табл. 2.

При анализе процента изменения органо-метрических показателей мочевого пузыря в 1-й – 4-й группах за период с 37-й по 40-ю неделю гестации (табл. 3) отмечено, что у новорожденных по сравнению с плодами в 1-й группе процент изменения длины не отлича-

Таблиця 2. Уравнения линейной регрессии (y)

Група	y		
	длина	ширина	толщина
<i>Плод</i>			
1-я	1,24·СГ–11,60	0,19·СГ+19,90	0,062·СГ+6,24
2-я	1,94·СГ–39,53	0,59·СГ+3,92	0,017·СГ+11,60
3-я	1,09·СГ–11,45	0,35·СГ+8,34	0,16·СГ+7,95
4-я	1,15·СГ–18,86	0,17·СГ+12,65	0,26·СГ+7,33
<i>Новорождених</i>			
1-я	1,95·СГ–29,20	1,79·СГ–34,90	0,30·СГ+0,45
2-я	2,45·СГ–49,10	2,12·СГ–47,90	0,26·СГ+4,30
3-я	2,136·СГ–42,77	0,82·СГ–4,13	0,39·СГ+1,52
4-я	2,37·СГ–54,85	1,68·СГ–40,83	1,31·СГ–29,70

Примечание. СГ – срок гестации в неделях.

Таблиця 3. Органометрические показатели (мм) мочевого пузыря на 37-й и 40-й неделях гестации и процент их изменения

Группа	Длина			Ширина			Толщина		
	37-я неделя	40-я неделя	%	37-я неделя	40-я неделя	%	37-я неделя	40-я неделя	%
<i>Плод</i>									
1-я	34,28	38,00	11	26,93	27,50	2	8,53	8,72	2
2-я	32,25	38,07	18	25,75	27,52	7	12,23	12,28	1
3-я	28,88	32,15	11	21,29	22,34	5	13,87	14,35	4
4-я	23,69	27,14	15	18,94	19,45	3	16,95	17,73	5
<i>Новорождённый</i>									
1-я	42,95	48,80	14	31,33	36,70	17	11,55	12,45	8
2-я	41,55	48,90	18	30,54	36,90	21	13,92	14,70	6
3-я	36,26	42,67	18	26,21	28,67	9	15,95	17,12	7
4-я	32,84	39,95	22	21,33	26,37	24	18,77	22,79	21

ется, а ширины и толщины больше соответственно в 8,5 и 4,0 раза; во 2-й группе процент изменения длины не различается, а ширины и толщины больше соответственно в 3 и 6 раз; в 3-й и 4-й группах процент изменения всех трёх показателей больше (в 3-й группе соответственно в 1,6; 1,8 и 1,8 раза; в 4-й группе – в 1,5; 8,0 и 4,2 раза).

По сравнению с 1-й группой во 2-й группе у плодов процент изменения длины и ширины больше соответственно в 1,6 и 3,5 раза, процент изменения толщины не различается, а у новорождённых процент изменения всех трёх органомерических показателей мочевого пузыря не различается; в 3-й группе у плодов процент изменения показателя длины не отличается, а ширины и толщины больше соответственно в 2,5 и 2,0 раза, у новорождённых процент изменения всех показателей не различается; в 4-й группе у плодов процент изменения длины не отличается, а ширины и толщины больше в 1,5 и 2,5 раза, у новорождённых процент изменения длины больше в 1,6 раза, ширины не отличается, а толщины больше в 2,6 раза.

В 3-й группе по сравнению со 2-й у плодов процент изменения длины и ширины не различается, толщины больше в 4 раза, а у новорождённых процент изменения всех трёх показателей не различается. В 4-й группе по сравнению с 3-й у плодов процент изменения всех показателей не различается, а у новорождённых процент изменения длины не различается, ширины и толщины больше соответственно в 2,7 и 3,0 раза.

Выводы

1. При материнской преэклампсии различной степени тяжести отмечены большие значения длины, ширины и толщины мочевого

пузыря у новорождённых по сравнению с плодами. За период с 37-й по 40-ю неделю гестации в мочевом пузыре у новорождённых по сравнению с плодами при лёгкой материнской преэклампсии увеличивается процент изменения ширины и толщины, при преэклампсии средней степени тяжести и тяжёлой увеличивается процент изменения длины, ширины и толщины.

2. Преэклампсия матери лёгкой степени тяжести не влияет на среднее значение длины и ширины мочевого пузыря плодов и новорождённых и увеличивает среднее значение толщины данного органа. Материнская преэклампсия средней степени тяжести и тяжёлая приводят к уменьшению среднего значения длины, ширины и увеличению среднего значения толщины мочевого пузыря потомства.

3. Анализ изменения органомерических параметров мочевого пузыря с 37-й по 40-ю неделю гестации показал, что при лёгкой преэклампсии матери у плодов длина и ширина увеличиваются, толщина не изменяется, а у новорождённых не изменяются все три показателя; при преэклампсии средней степени тяжести у плодов ширина и толщина увеличиваются, длина не изменяется, а у новорождённых не изменяются все три показателя; при тяжёлой преэклампсии у плодов длина не изменяется, ширина и толщина увеличиваются, а у новорождённых длина и толщина увеличиваются, ширина не изменяется.

4. С увеличением степени тяжести преэклампсии матери у плодов и новорождённых длина и ширина мочевого пузыря значительно уменьшаются, а толщина увеличивается. За период с 37-й по 40-ю неделю гестации при преэклампсии матери средней степени тяжести по сравнению с лёгкой степенью у плодов то-

лько лишь увеличивается толщина мочевого пузыря; при преэклампсии тяжелой степени по сравнению со средней у новорожденных увеличиваются ширина и толщина мочевого пузыря.

Перспективность исследования. Выведенные формулы линейной регрессии могут быть использованы при проведении научных

исследований и в практике с целью вычисления длины, ширины и толщины мочевого пузыря у плодов и новорожденных в сроке гестации с 37-й по 40-ю неделю, развивавшихся как в физиологических условиях, так и в условиях материнской преэклампсии различной степени тяжести.

Литература

1. Борисов В.В. Нарушения функции мочевого пузыря / В.В. Борисов // Вестник урологии. – 2014. – № 1. – С. 50–63.
2. Павлов А.Ю. Дисфункции мочевого пузыря у детей: некоторые вопросы диагностики и пути эффективной терапии / А.Ю. Павлов, В.В. Ромих, Н.Г. Москалева // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 51–54.
3. Аренина Н.Ю. Особенности мочевыделительной функции плода при различных вариантах пренатального течения пиелозктазии: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14.01.23 «Урология», спец. 14.01.13 «Лучевая диагностика, лучевая терапия» / Н.Ю. Аренина; Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Саратов, 2011. – 25 с.
4. Wen J. Normal voiding pattern and bladder dysfunction in infants and children / J. Wen, Q. Wang, X. Zhang // Life Science Journal. – 2007. – Vol. 4, № 4. – P. 1–9.
5. Зависимость течения беременности, родов и состояния новорожденных, нуждавшихся в интенсивной терапии / А.М. Громова, Т.Ю. Ляховская, Е.А. Тарановская, Н. И. Минютина // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – Т. II, № 2 (4). – С. 51–55.
6. Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 1) / Ю.Г. Антипкін, О.П. Волосовець, В.Г. Майданник та ін. // Здоровье ребенка. – 2018. – Т. 13, № 1. – С. 1–11.
7. Марушко Р.В. Фактори ризику та прогнозування розвитку функціональних і хронічних запальних захворювань кишечника в дітей раннього віку / Р.В. Марушко // Перинатология и педиатрия. – 2014. – № 1 (57). – С. 51–55.
8. The origins of health and disease: the influence of maternal diseases and lifestyle during gestation / L. Capra, G. Tezza, F. Mazzei et al. // Italian Journal of Pediatrics. – 2013. – № 39 (7). – P. 1–12.
9. Роль факторов наследственной предрасположенности в развитии преэклампсии: обзор данных метаанализов / Е.А. Трифонова, Т.В. Габидулина, И.Ю. Бухарина, В.Ю. Степанов // Молекулярная медицина. – 2016. – № 1. – С. 8–14.
10. Расстройства уродинамики нижних мочевых путей у плодов в фетальном периоде / Л.А. Дерюгина, И.В. Горемыкин, Т.В. Отпущенникова и др. // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, № 2. – С. 285–290.
11. Патологія органів сечовидільної системи у дитячого населення Харківської області: фактори ризику та прогноз розвитку / І.В. Сорокіна, М.С. Мирошніченко, Н.В. Капустник, О.В. Арсен'єв та ін. // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т. 3, № 2 (11). – С. 127–133.
12. Суменко В.В. Нормативные эхографические показатели селезенки у здоровых детей Оренбургской области и факторы, влияющие на них / В.В. Суменко, О.В. Возгомент, М.И. Пыков // Детская больница. – 2013. – № 2. – С. 16–22.
13. Анатомия человека; В 2 томах. Т. 2 / М.Р. Сапин, В.Я. Бочаров, Д.Б. Никитюк и др.; под ред. М.Р. Сапина. Изд. 5-е, перераб. и доп. – Москва: Медицина, 2001. – 640 с.
14. Андронеску А. Анатомия ребенка / А. Андронеску; перевод Э. Флореску. – Бухарест: Меридиане, 1970. – 364 с.

References

1. Borisov V.V. (2014). Narusheniia funktsii mochevoho puzyria [Dysfunction of the bladder]. *Vestnik urologii – Herald of urology*, № 1, pp. 50–63 [in Russian].
2. Pavlov A.Yu., Romikh V.V., Moskaleva N.G. (2007). Disfunktsii mochevoho puzyrja u detej: nekotorye voprosy diagnostiki i puti effektivnoj terapii [Dysfunction of the bladder in children: some diagnostic issues and ways of effective therapy]. *Pediatriia – Pediatrics*, vol. 86 (5), pp. 51–54 [in Russian].

3. Arenina N.Yu. (2011). *Osobennosti mochevydelitelnoi funktsii ploda pri razlichnykh variantakh prenatalnogo techeniia pieloehtazii* [Features of urinary function of the fetus in various variants of prenatal flow of pyeloehtasis]. Extended abstract of candidate's thesis. Saratov, 25 p. [in Russian].
4. Wen J., Wang Q., Zhang X. (2007). Normal voiding pattern and bladder dysfunction in infants and children. *Life Science Journal*, № 4 (4), pp. 1–9.
5. Gromova A.M., Liakhovska T.Iu., Taranovska O.O., Mitiunina N.I. (2012). Zavisimost techeniia beremennosti, rodov i sostoianniia novorozhdennykh, nuzhdavshihsia v intensivnoi terapii [Dependence of the course of pregnancy, childbirth and the state of newborns who needed intensive care]. *Neonatolohiia, khirurgiia ta perynatalna medytsyna – Neonatology, Surgery and Perinatal Medicine*, vol. 2 (4), pp. 51–55 [in Russian].
6. Antipkin Yu.G., Volosovets A.P., Maidannik V.G., Berezenko V.S., Moiseenko R.O., Vyhovskaia O.V. et al. (2018). Stan zdorovia dytiachoho naseleenniia – maibutnie krainy (chastyna 1) [Child health condition – the country's future (part 1)]. *Zdorovie rebenka – Child's health*, vol. 13 (1), pp. 1–11 [in Ukrainian].
7. Marushko R.V. (2014). Faktory ryzyku ta prohnozuvanniia rozvytku funkcionalnykh i hronichnykh zapalnykh zakhvoriuvan kyshechnyka v ditei ranniogo viku [Factors of risk that predicted development of functional and hroni zaplyuvanih zahmyovan intestines in the early morning]. *Perinatolohiia i pediatriia – Perinatology and Pediatrics*, vol. 1 (57), pp. 51–55 [in Ukrainian].
8. Capra L., Tezza G., Mazzei F., Boner A.L. (2013). The origins of health and disease: the influence of maternal diseases and lifestyle during gestation. *Italian journal of pediatrics*, 39 (7), pp. 1–12.
9. Trifonova E.A., Gabidulina T.V., Bukharina I.U., Stepanov V.A. (2016). Rol faktorov nasledstvennoi predispolozhennosti v razvitii preieklampsii: obzor dannykh metaanalizov [The role of factors of hereditary predisposition in the development of pre-eclampsia: a review of meta-analysis data]. *Molekuliarnaia meditsina – Molecular medicine*, vol. 1, pp. 8–14 [in Russian].
10. Deriuhina L.A., Horemykin I.V., Otpuschennikova T.V. et al. (2016). Rasstroistva urodinamiki nizhnikh mochevykh putei u plodov v fetalnom periode [Disorders of urodynamics of the lower urinary tract in fetuses in the fetal period] *Biulleten meditsinskikh internet-konferentsii – Bulletin of medical Internet conferences*, vol. 6 (2), pp. 285–290 [in Russian].
11. Sorokina I.V., Myroshnychenko M.S., Kapustnyk N.V., Arseniiev O.V. (2018). Patolohiia orhaniv sechovydilnoi systemy u dytiachoho naseleenniia Kharkivskoi oblasti: faktory ryzyku ta prohnoz rozvytku [Pathology of urinary system organs in the children's population of Kharkiv region: risk factors and developmental outlook]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu – Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*, vol. 3 (2 (11)), pp. 127–133 [in Ukrainian].
12. Sumenko V.V., Vozhoment O.V., Pykov M.I. (2013). Normativnyie ekhohraficheskie pokazateli selezenki u zdorovykh detei Orenburhskoi oblasti i faktory, vliiaiuushhie na nikh [Normative echographic parameters of the spleen in healthy children of the Orenburg region and the factors that affect them]. *Detskaia bolnitsa – Children Hospital*, vol. 2, pp. 16–22 [in Russian].
13. Sapin M.R., Bocharov V.Ya., Nikitiuk D.B., Satiukova H.S., Selin Yu.M., Spirin B.A. (2001). *Anatomija cheloveka* [Human anatomy]. M.R. Sapin (Ed.) (Vols. 1–2). Moscow: Meditsina, 640 p. [in Russian].
14. Andronesku A. (1970). *Anatomiia rebionka* [Anatomy of the child]. Bukharest: Meridiane, 364 p. [in Russian].

I.V. Сорокіна, М.С. Мирошніченко, О.В. Арсен'єв

ОРГАНОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕЧОВОГО МІХУРА ДОНОШЕНИХ ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ РОЗВИВАЛИСЯ В УМОВАХ МАТЕРИНСЬКОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Представлено результати дослідження органометричних показників сечового міхура доношених 38 плодів і 40 новонароджених, які розвивалися в умовах материнської преєкламписі різного ступеня тяжкості. Встановлено, що преєклампися легкого ступеня тяжкості не впливає на довжину, ширину та збільшує товщину сечового міхура плодів і новонароджених. Преєклампися середнього ступеня тяжкості і тяжка призводять до зменшення довжини, ширини і збільшення товщини сечового міхура нащадків. У новонароджених порівняно з плодами виявлено вікове збільшення довжини, ширини та товщини сечового міхура. Аналіз змін органометричних показників сечового міхура з 37-го по 40-й тиждень гестації показав, що при легкій преєкламписі матері у плодів довжина і ширина збільшуються, товщина не змінюється, а у новонароджених не змінюються всі три показники; при

пreekлампсії середнього ступеня тяжкості у плодів ширина та товщина збільшуються, довжина не змінюється, а у новонароджених не змінюються всі три показники; при тяжкій пreekлампсії у плодів довжина не змінюється, ширина і товщина збільшуються, а у новонароджених довжина і товщина збільшуються, ширина не змінюється.

Ключові слова: сечовий міхур, плід, новонароджений, материнська пreekлампсія, довжина, ширина та товщина січового міхура.

I.V. Sorokina, M.S. Myroshnychenko, O.V. Arseniev

ORGANOMETRICAL PECULIARITIES OF THE FULL-TERM FETUSES AND NEWBORNS BLADDER DEVELOPED UNDER THE MATERNAL PREECLAMPSIA CONDITION

The authors presented the results of the organometrical parameters study of the bladder of full-term 38 fetuses and 40 newborns that developed under conditions of maternal preeclampsia of varying severity. It has been established that preeclampsia of mild severity does not affect the index of the length, width, and increases the index of the thickness of the fetuses and newborns bladder. Preeclampsia of moderate severity and severe preeclampsia lead to a decrease of the length, width and increase of the thickness of the offspring bladder. In newborns as compared to fetuses it was revealed the prevalence of the length, width and thickness of the bladder. During the analysis of the organometrical parameters percentage change of the bladder from the 37th to the 40th gestation week, it was noted that in mild maternal preeclampsia in fetuses the index of length and width increases, the thickness does not change, and all three parameters do not change in newborns; in preeclampsia of moderate severity in fetuses the parameter of width and thickness increases, lengths does not change, and in newborns all three parameters do not change; in severe maternal preeclampsia in fetuses the length does not change, the width and thickness increase, while in newborns the parameter of length and thickness increases, the width does not change.

Keywords: bladder, fetus, newborn, maternal preeclampsia, length, width and thickness of bladder.

Надійшла до редакції 26.07.18

Контактна інформація

Сорокіна Ірина Вікторівна – доктор медичних наук, професор, в. о. завідуючого кафедрою патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Мирошниченко Михайло Сергійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

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

Тел.: +380501699763.

E-mail: msmartyroshnychenko@ukr.net.

Арсен'єв Олександр Володимирович – кандидат фізико-математических наук, доцент кафедри фармакоінформатики Національного фармацевтичного університету.

СУДОВА МЕДИЦИНА

УДК 616.89-008.442-008.12:340.63

*О.А. Козерацька**Київський міський центр судово-психіатричної експертизи***ВПЛИВ СОЦІАЛЬНО-ДЕМОГРАФІЧНИХ ФАКТОРІВ
НА СУДОВО-ПСИХІАТРИЧНУ ОЦІНКУ ОСІБ,
ЯКІ СКОЇЛИ КРИМІНАЛЬНІ ПРАВОПОРУШЕННЯ
НА СЕКСУАЛЬНОМУ ҐРУНТІ**

Виконано аналіз суцільної вибірки з підекспертних, які скоїли кримінальні правопорушення на сексуальному ґрунті та знаходилися на судово-психіатричній експертизі в Київському міському центрі судово-психіатричної експертизи з 2000 по 2015 р. (протягом 16 років). Усього досліджено 287 підекспертних. Для визначення взаємозв'язку між ступенем порушення можливості усвідомлювати свої дії й керувати ними та вирішенням експертних питань автором з групи осудних емпірично була виділена група обмежено осудних, яка була сформована штучно, виходячи з вітчизняної концепції обмеженої осудності. Проведено порівняльний статистичний аналіз досліджуваних груп осудних, неосудних та обмежено осудних. Встановлено, що виявлені соціально-демографічні та клінічні особливості можуть бути використані для визначення критеріїв обмеженої осудності при судово-психіатричній оцінці осіб, які скоїли кримінальні правопорушення на сексуальному ґрунті.

Ключові слова: *судово-психіатрична оцінка, осудність – обмежена осудність – неосудність, сексуальні злочини, розлади сексуального потягу.*

Вступ

Серед тяжких злочинів проти особистості особливе місце займають злочини проти статевої недоторканості. Характерною рисою цього виду злочинності є те, що його найнебезпечнішим проявом є насильницькі злочини (зґвалтування, насильницьке задоволення статевої пристрасті неприродним способом). Саме ці злочини часто бувають пов'язані з іншими формами злочинного насильства – вбивствами, нанесенням шкоди здоров'ю різного ступеня тяжкості, побоями, катуваннями тощо. Потерпілим, крім фізичних ушкоджень, наносяться ще й психологічні травми, які можуть зруйнувати їх подальше життя [1].

Права на сексуальну свободу, на сексуальну недоторканість, недоторканість сексуального життя є похідними від особистих прав людини, а саме права на свободу і особисту недоторканість, недоторканість приватного життя [2]. Громадська небезпека цього виду правопорушень визначається рядом несприят-

ливих тенденцій в структурі та динаміці, що визначає високу значущість проблеми судово-психіатричної оцінки осіб, які скоїли насильницькі дії проти статевої недоторканості і статевої свободи особистості. У структурі сексуального насильства виявляється зростання агресивності, жорстокості злочинців, зростання числа тяжких зґвалтувань, серійної сексуальної агресії [3].

До останнього часу не розроблено чітких критеріїв судово-психіатричної оцінки психічних розладів у осіб, які скоїли сексуальні правопорушення, зокрема критеріїв обмеженої осудності. Комплексне дослідження осіб, об'єднаних загальною ознакою – наявністю елемента агресії в структурі сексуальної протиправної поведінки, є актуальним і своєчасним для виявлення чітких критеріїв оцінки їх психічного стану.

Мета роботи – на основі дослідження клініко-патопсихологічних, соціально-демографічних закономірностей протікання психіч-

них розладів розробити критерії судово-психіатричної оцінки з виділенням групи обмежено осудних та критерії призначення примусових заходів медичного характеру.

Предмет дослідження – психічні та поведінкові розлади у осіб, які скоїли злочини на сексуальному ґрунті.

Методи

Для досягнення мети обстеження використано наступні методи: інформаційно-аналітичний, клініко-психопатологічний, соціально-демографічний, експериментально-психологічний, метод ситуаційного аналізу, експертний, статистичний.

Результати та їх обговорення

Усього було досліджено 287 підозрюваних, з них осудних 198 (69,7%), обмежено осудних 75 (25,4%), неосудних 14 (4,9%), рис. 1. З метою визначення взаємозв'язку між ступенем порушення можливості усвідомлювати свої дії й керувати ними та вирішенням експертних питань усі спостереження були розподілені на дві групи порівняння: 1-ша група – 198 спостережень: підекспертні визнані осудними; 2-га група – 14 спо-

стережень: підекспертні визнані неосудними; 3-тя група – обмежено осудні – 75 спостережень. Ця група в основному (73 спостереження) була сформована штучно з 1-ї групи осудних, виходячи з концепції «обмеженої осудності». Концепція обмеженої осудності базується на системному підході до поняття «обмежена осудність», який розроблявся в українській судовій психіатрії В.Б. Первомайським [4], та методологічній позиції «особистість–діяльність» Ф.В. Кондратьєва [5].

Діагностика парафілій, визначення її форм і типів проводилися згідно з критеріями діагностики МКХ-10, а також дефініціями, прийнятими у вітчизняній психіатрії. Девіації сексуальні (від збиватися зі шляху; синоніми – парафілії, парapatії, парерозії, сексуальні парестезії, перверситети) – це різні форми відхилень статевої поведінки від загальноприйнятих форм у рамках даної етнічної культури [6, 7].

Розподіл по групах наведений в табл. 1. Розподіл вибірки за статтю – в табл. 2, за освітою – на рис. 2, за сімейним станом – на рис. 3.

Таблиця 1. Розподіл груп за віком

Група	Кількість	Середня	Стандартне відхилення	Стандартна похибка	95%-вий довірчий інтервал	
					нижня межа	верхня межа
Неосудні	14	38,31	13,444	3,729	30,18	46,43
Обмежено осудні	75	38,45	12,484	1,482	35,50	41,41
Осудні	198	29,64	9,683	0,686	28,28	30,99
Всього	287	32,25	11,331	0,674	30,92	33,57

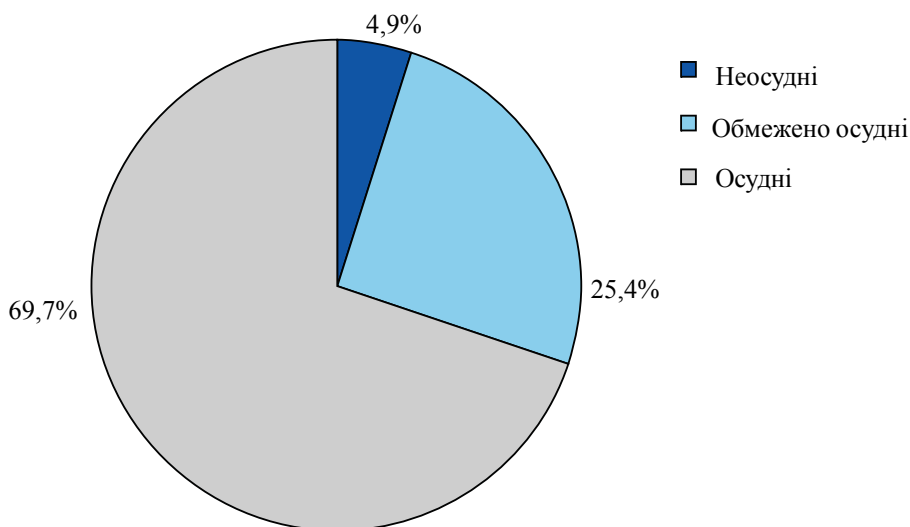


Рис. 1. Розподіл вибірки за критерієм осудності–обмеженої осудності–неосудності

Таблиця 2. Розподіл вибірки за статтю

Стать	Частота	Відсоток
Чол	284	99,0
Жін	3	1,0
Усього	287	100,0

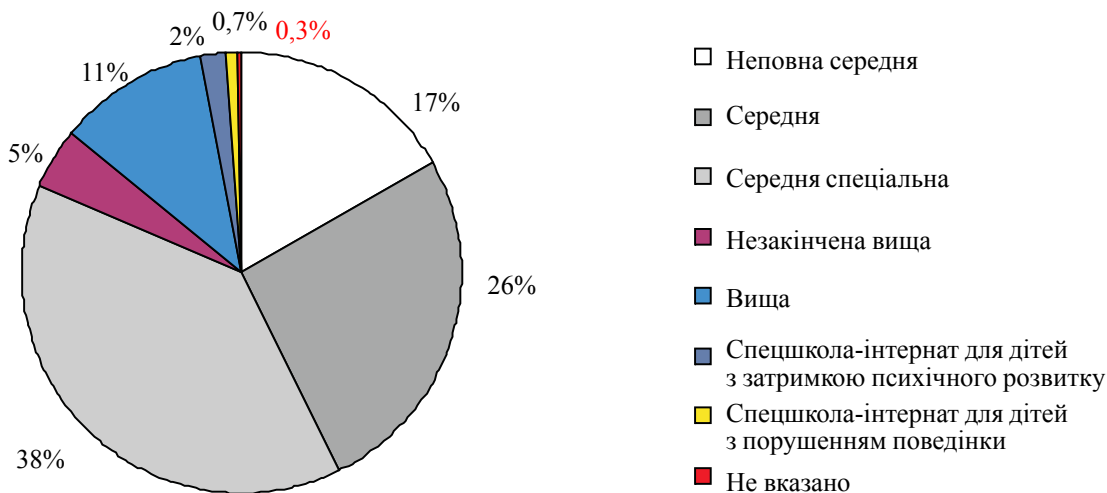


Рис. 2. Розподіл вибірки за освітою

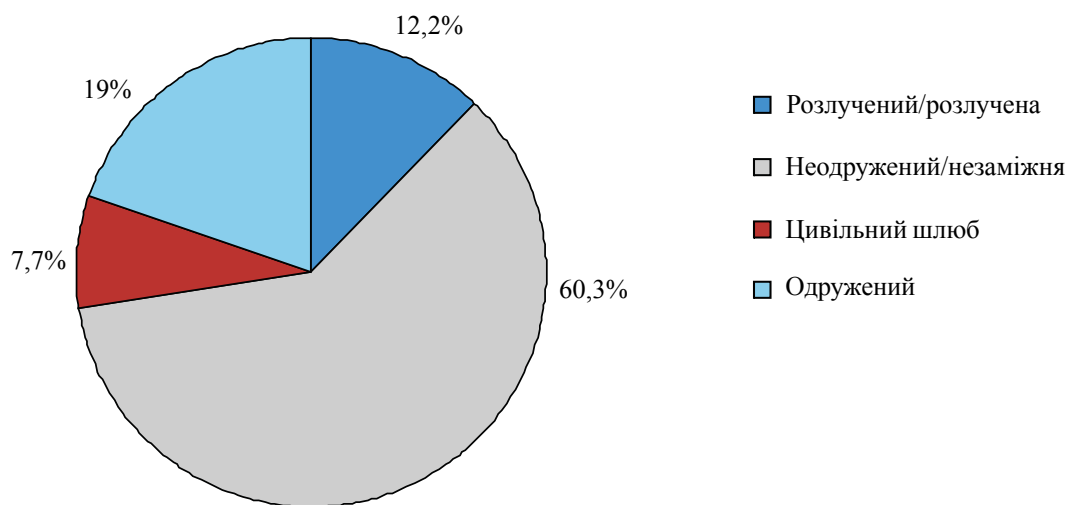


Рис. 3. Розподіл вибірки за сімейним станом

Серед підозрюваних найбільша частка осіб була із середньою спеціальною освітою – 110 (38%), середньою – 75 (26%), з неповною середньою – 48 (17%); із вищою було 32 (11%), незакінченою вищою – 13 (5%); осіб, які навчалися у спецшколі-інтернаті для дітей з затримкою психічного розвитку, було 6 (2%), у спецшколі-інтернаті для дітей з порушенням поведінки – 2 (0,7%), не вказано – 1 (0,3%).

За сімейним станом основна частка підозрюваних була не одруженою / не заміжною – 173 (60,3%), одружених – 57 (19,9%),

розлучених – 35 (12,2%), у цивільному шлюбі – 22 (7,7%), рис. 3.

Розподіл вибірки за відношенням до праці показаний на рис. 4.

Серед досліджуваних більшість [132 (46,0%)] мали постійне місце роботи. Не працювали 104 (36,2%) особи. Епізодичними заробітками займалися 26 (9,1%) осіб, працювало не за фахом 25 (8,7%).

Результати вивчення антисоціальної поведінки (судимості) до скоєння злочинів проти статевої недоторканості наведені в табл. 3.

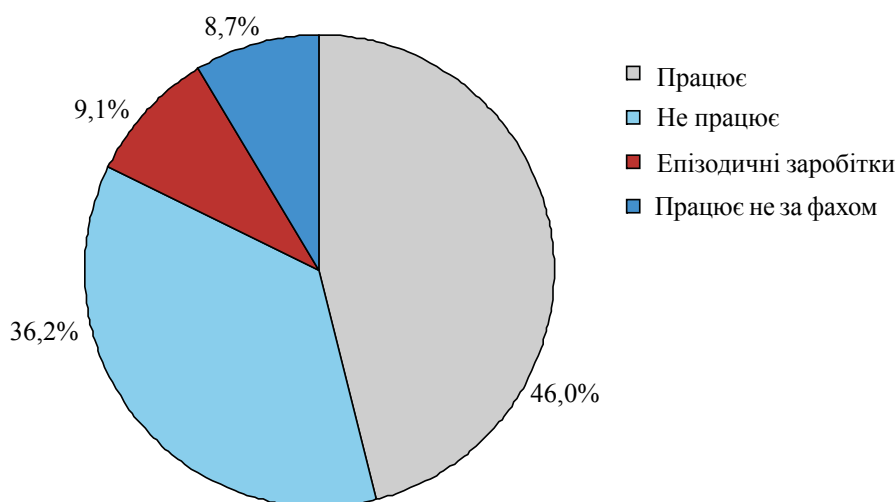


Рис. 4. Розподіл вибірки за відношенням до праці

Таблиця 3. Наявність антисоціальної поведінки (судимості) до скоєння злочинів проти статевої недоторканості

Судимість	Частота	Відсоток	Кумулятивний відсоток
Так	124	42,9	42,9
Ні	165	57,1	100,0
Усього	289	100,0	

Таким чином, проведено дослідження виявило ряд характерних соціально-демографічних факторів, що впливають на формування агресивної поведінки осіб, які скоїли злочини проти статевої недоторканості. Серед підозрюваних переважали чоловіки, найбіль-

ше було осіб із середньою спеціальною та середньою освітою. За сімейним станом основна частка підозрюваних була не одружена; 46,0% мали постійне місце роботи, не працювали 36,2%, більшість досліджуваних не були раніше судимі.

Література

1. Жижя А.О. Аналіз злочинів проти статевої свободи та недоторканості особи / А.О. Жижя // Держава та регіони. Сер. Право. – 2011. – Вип. 2. – С. 98–100.
2. Стетюха М.П. Сексуальні права людини: новий погляд сучасного суспільства на регуляцію сексуального поведіння / М.П. Стетюха // Історія, філософія, політика та юридичні науки, культурологія та мистецтвознавство. Проблеми теорії та практики. – 2013. – № 9. – С. 189–192.
3. Михайлова О.Ю. Кримінальна сексуальна агресія: теоретико-методологічний підхід / О.Ю. Михайлова. – Ростов н/Д : Изд-во Ростовск. ун-та, 2000. – 146 с.
4. Первомайский В.Б. Системний підхід до поняття обмеженої вменюваності / В.Б. Первомайський, В.Р. Ілейко // Судебна та соціальна психіатрія 90-х років: Матеріали міжнарод. конф. – К., 1994. – Т. 1. – С. 90–91.
5. Кондратьев Ф.В. Методологічні аспекти проблеми обмеженої вменюваності / Ф.В. Кондратьєв // Обмежена вменюваність: Сб. науч. тр. – М., 1996. – С. 18–28.
6. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике. – К.: Факт, 1999. – 270 с.
7. Diagnosis of antisocial personality disorder and criminal responsibility / M. Spaans, M. Barendregt, B. Naan [et al.] // Int. J. Law Psychiatry. – 2011. – Vol. 34, № 5. – P. 374–378.

References

1. Zhyzha A.O. (2011). Analiz zlochyniv proty statevoii svobody ta nedotorkanosti osoby [Analysis of crimes against sexual freedom and inviolability of a person]. *Derzhava ta rehiony. Ser. Pravo. – State and regions. Series Law*, vol. 2, pp. 98–100 [in Ukrainian].

2. Stetiukha M.P. (2013). Seksualnyie prava cheloveka: novyi vzhliad sovremennoho obshchestva na rehuliatsii seksualnogo povedeniia [Sexual human rights: a new view of modern society on the regulation of sexual behavior]. *Istoriia, filosofiia, politika i iuridicheskie nauki, kulturolohiia i iskusstvovedeniie. Voprosy teorii i praktiki – History, Philosophy, Politics and Law, Culturology and Art History. Questions of theory and practice*, № 9, pp. 189–192 [in Russian].

3. Mikhaylova O.Yu. (2000). *Kriminalnaia seksualnaia ahressiia: teoretiko-metodolohicheskii podkhod* [Criminal sexual aggression: the theoretical and methodological approach]. Rostov in Don: sight of the Rostov University, 146 p. [in Russian].

4. Pervomayskii V.B., Pleiko V.R. (1994). Sistemyi podkhod k poniatiiu ohranichennaia vmeniaiemost [Systemic approach to the concept of limited sanity]. *Sudeb. i sotsial. psikhatriya 90-kh hodov: Materialy. mezhdunar. konf. – Forensics and social psychiatry of the 90-s: Materials. Intern. Conf.* Kiiev, vol. 1. pp. 90–91 [in Russian].

5. Kondratiiev F.V. (1996). Metodolohicheskie aspekty problemy ohranichennoi vmeniaiemosti [Methodological aspects of the problem of limited sanity]. *Ohranichennaia vmeniaiemost: Sb. nauch. tr. – Limited sanity: Collection of scientific works.* Moscow, pp. 18–28 [in Russian].

6. *Mezhdunarodnaia klassifikatsiia boleznei (10-i peresmotr). Klassifikatsiia psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv: Klinicheskie opisaniia i ukazaniia po diahnostike* [International Classification of Diseases (10th revision). Classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and guidelines for diagnosis] (1999). Kiiev: Fakt, 270 p. [in Russian].

7. Spaans M., Barendregt M., Haan B., Nijman H., de Beurs E. (2011). Diagnosis of antisocial personality disorder and criminal responsibility. *Int. J. Law Psychiatry*, vol. 34, № 5, pp. 374–378.

О.А. Козерацкая

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА СУДЕБНО-ПСИХИАТРИЧЕСКУЮ ОЦЕНКУ ЛИЦ, СОВЕРШИВШИХ УГОЛОВНОЕ ПРЕСТУПЛЕНИЕ НА СЕКСУАЛЬНОЙ ПОЧВЕ

Выполнен анализ сплошной выборки из подэкспертных лиц, совершивших уголовные преступления на сексуальной почве и находившихся на судебно-психиатрической экспертизе в Киевском городском центре судебно-психиатрической экспертизы с 2000 по 2015 г. (в течение 16 лет). Всего исследовано 287 подэкспертных. Для определения взаимосвязи между степенью нарушения возможности осознавать свои действия и руководить ими и решением экспертных вопросов автором из группы осуждаемых эмпирически была выделена группа «ограниченно вменяемых», которая была сформирована искусственно, исходя из отечественной концепции «ограниченной вменяемости». Проведен сравнительный статистический анализ исследуемых групп вменяемых, невменяемых и «ограниченно вменяемых». Установлено, что обнаруженные социально-демографические особенности могут быть использованы для определения критериев «ограниченной вменяемости» при судебно-психиатрической оценке лиц, совершивших уголовные правонарушения на сексуальной почве.

Ключевые слова: судебно-психиатрическая оценка, вменяемость – ограниченная вменяемость – невменяемость, сексуальные преступления, нарушения сексуального влечения.

О.А. Kozratskaya

INFLUENCE OF SOCIAL-DEMOGRAPHIC FACTORS ON JUDGE-PSYCHIATRIC ASSESSMENT OF PERSONS, WHO IS THE CRIMINAL LEGAL INFRINGEMENT ON SEXUAL SOIL

The results of scientific research conducted within the framework of the doctoral thesis Forensic psychiatric evaluation of persons who have committed sexual criminal offenses. For the purposes of the study the author analyzed 287 cases of forensic psychiatric examinations regarding the subject, who committed the sexual offense and were at the forensic psychiatric examination in Kiev city center forensic psychiatric examination in 2000 to 2015 (16 years). To determine the relationship between the degree of opportunities to realize their actions and manage the solution and expert author on the group responsibility was empirically selected group limited responsibility, which was formed artificially, based on the national concept of limited responsibility. Revealed that the identified socio-demographic in this scientific research can be to determine criteria limited responsibility in forensic psychiatric examinations persons who have committed sexual offenses.

Keywords: forensic psychiatric examination, responsibility – limited responsibility – irresponsibility, sexual offenses, sexual desire disorders.

Надійшла до редакції 03.08.18

Контактна інформація

Козерацька Олена Андріївна – лікар, судово-психіатричний експерт вищого кваліфікаційного класу Київського міського центру судово-психіатричної експертизи, кандидат медичних наук, доцент кафедри правосуддя юридичного факультету Київського державного університету ім. Тараса Шевченка.

Адреса: Україна, м. Київ, вул. Володимирська, 60.

Тел.: +380444682210

E-mail: elenko3579@gmail.com.

СТОМАТОЛОГІЯ

УДК 616.314.17-008.1-002-036-07-084:618.172-053.6

*Є.О. Ключка, І.І. Соколова**Харківський національний медичний університет***ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПАРОДОНТА У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ПОРУШЕННЯМ МЕНСТРУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ**

Встановлені критерії прогнозу розвитку запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції, що дозволяють з надійністю $\geq 95\%$ прогнозувати виникнення даної патології і, таким чином, індивідуалізувати призначення профілактичних заходів.

Ключові слова: предиктори, запальні захворювання пародонта, порушення менструальної функції, дівчата-підлітки.

Вступ

Однією з актуальних проблем стоматології є запальні захворювання пародонта, у тому числі у підлітковому віці [1–3]. Важливим напрямом цієї проблеми є розробка диференційованих методів профілактики запальних захворювань пародонта [3, 4]. Останнє неможливо без виділення так званих предикторів – критеріїв прогнозування виникнення й розвитку даної патології. Наявність таких предикторів дозволить клініцисту індивідуалізувати лікувально-профілактичні заходи і, таким чином, підвищити їх ефективність.

Мета дослідження – розробка критеріїв прогнозування розвитку запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції.

Матеріал і методи

Предиктори виникнення запальних захворювань пародонта у досліджуваного контингенту хворих визначали за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда – Генкіна [5]. Хворих було розподілено на альтернативні групи: дівчата-підлітки з порушенням менструальної функції з інтактним пародонтом ($n=30$); дівчата-підлітки з порушенням менструальної функції з наявністю запальних захворювань пародонта ($n=50$). Усього було вивчено 110 клініко-параклінічних показників, значення яких було розміщено по градаціях з наступним вираховуванням прогно-

стичних коефіцієнтів (ПК) й інформативності ознаки (I). Обстеження хворих включало дослідження анамнезу хвороби, життя, акушерського анамнезу матері, генеалогічного анамнезу батьків і прабабків, способу життя підлітків, об'єктивного стоматологічного статусу і додаткових методів дослідження. При клінічному дослідженні тканин пародонта оцінювали стан гігієни порожнини рота за допомогою індексів гігієни Федорова–Володкіної [1] і спрощеного індексу Green-Vermilion, папілярно-маргінально-альвеолярного індексу в модифікації Muhlemann-Saxer [1].

Мінеральну щільність кісткової тканини пародонта вивчали за допомогою денситометрії з використанням цифрового ортопантомографа фірми Trophy Radiology (Kodak Dental Systems, Франція). Для виявлення дисбіотичних порушень в порожнині рота використовували ферментний метод за А.П. Левицьким [6]. Стан локального імунітету оцінювали за вмістом у слині sIgA методом імуноферментного аналізу, а неспецифічної резистентності організму – за допомогою параметрів цитобіофізичного потенціалу ядер букального епітелію за методом В.Г. Шахбазова [7].

Результати та їх обговорення

Проведені дослідження показали, що всі види обстеження хворих виявили прогностичну цінність, що дозволило сформувати узагальнений прогностичний алгоритм (табл. 1).

© Є.О. Ключка, І.І. Соколова, 2018

Таблиця 1. Критерії прогнозу розвитку запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції

Показник	Градациї показників	ПК	I
Ступінь дисбіозу ротової порожнини, ум. од.	≤ 1,0	+10,8	5,12
	1,1-2,0	+4,6	
	2,1-3,0	0	
	≥ 3,1	-9,1	
Уреаза в слині, мккат/л	≤ 0,08	+9,0	4,44
	0,09-0,10	+4,3	
	0,11-0,13	0	
	≥ 0,14	-10,0	
Оптична щільність кісткових відділів пародонта	≤ 125	-9,5	4,33
	126-130	-5,6	
	131-135	+3,2	
	≥ 136	+8,8	
Кальцій в слині, ммоль/л	≤ 0,70	-9,5	4,16
	0,71-0,90	0	
	≥ 0,91	+9,0	
Лізоцим в слині, Од/л	≤ 20	-8,9	3,99
	21-40	-5,6	
	41-60	0	
	61-80	+6,2	
	≥ 81	+10,4	
Індекс Федорова–Володкіної, ум. од.	≤ 2,0	+5,4	3,91
	2,1-2,5	-3,4	
	≥ 2,6	-8,2	
Кількість хронічних захворювань у підлітка	0-1	+5,8	3,13
	2	+2,3	
	≥ 3	-9,1	
sIgA в слині, мг/л	≤ 0,20	-9,2	3,02
	0,21-0,30	-4,8	
	0,31-0,40	+3,0	
	0,41-0,50	+4,8	
	≥ 0,51	+8,1	
Кількість хронічних захворювань у батька	0-1	+4,6	2,66
	≥ 2	-5,6	
Електрофоретична рухомість ядер букального епітелію, %	≤ 40	-3,8	2,20
	41-50	-3,6	
	51-60	+4,6	
	≥ 61	+7,0	
Спрощений індекс гігієни порожнини рота, ум. од.	≤ 1,6	+4,3	2,18
	≥ 1,7	-6,2	
Інтенсивність карієсу (кількість каріозних, пломбованих та видалених зубів) у підлітка, ум. од.	≤ 2,6	+6,1	1,67
	2,7-4,4	+1,1	
	4,5-6,5	-3,6	
	≥ 6,6	-5,8	
Приясенна локалізація карієсу	Наявна	-8,8	1,05
	Відсутня	+1,1	
Пережовування їжі на одному боці	Наявне	-6,1	0,83
	Відсутнє	+1,1	

Продовження табл. 1

Показник	Градації показників	ПК	I
Ступінь дисбіозу ротової порожнини, ум. од.	≤ 1,0	+10,8	5,12
	1,1-2,0	+4,6	
	2,1-3,0	0	
	≥ 3,1	-9,1	
Уреаза в слині, мккат/л	≤ 0,08	+9,0	4,44
	0,09-0,10	+4,3	
	0,11-0,13	0	
	≥ 0,14	-10,0	
Оптична щільність кісткових відділів пародонта	≤ 125	-9,5	4,33
	126-130	-5,6	
	131-135	+3,2	
	≥ 136	+8,8	
Кальцій в слині, ммоль/л	≤ 0,70	-9,5	4,16
	0,71-0,90	0	
	≥ 0,91	+9,0	
Лізоцим в слині, Од/л	≤ 20	-8,9	3,99
	21-40	-5,6	
	41-60	0	
	61-80	+6,2	
	≥ 81	+10,4	

Примітка. Знак (-) свідчить на користь розвитку запальних захворювань пародонта, знак (+) відкидає таку можливість.

В алгоритм включено показники з високою і помірною прогностичною інформативністю.

Як видно із табл. 1, висока прогностична інформативність ($I \geq 1,0$) встановлена по відношенню до ступеня дисбіозу порожнини рота ($I=5,12$), вмісту в слині уреазу ($I=4,44$), оптичної щільності кісткових відділів пародонта ($I=4,33$), рівня кальцію в слині ($I=4,16$), вмісту лізоциму в слині ($I=3,99$), значення індексу Федорова–Володкіної ($I=3,91$) і спрощеного індексу гігієни порожнини рота ($I=2,18$), кількості хронічних захворювань у підлітка ($I=3,13$), у батька ($I=2,66$), рівня sIgA в слині ($I=3,02$), електрофоретичної рухомості ядер букального епітелію ($I=2,20$), інтенсивності карієсу у хворого ($I=1,67$) та наявності поєднаних аномалій розвитку зубощелепної системи ($I=1,93$).

Помірна прогностична значущість була характерна для ступеня латералізації пережовування їжі ($I=0,83$), наявності захворювань пародонта у батька ($I=0,52$) і прабатьків ($I=0,78$), проявів алергії у матері ($I=0,74$) і підлітка ($I=0,58$), кількості уражених карієсом зубів у матері ($I=0,76$) і батька ($I=0,72$), тривалості перебування підлітка на свіжому повітрі ($I=0,64$) та загрози переривання вагітності у матері ($I=0,54$).

На користь розвитку запальних захворювань пародонта свідчать високий ступінь дисбіозу ротової порожнини ($\geq 3,1$ ум. од.), що виникає на фоні високої активності уреазу ($\geq 0,14$ мк-кат/л) і зниження вмісту лізоциму (≤ 61 Од/л) і sIgA ($\leq 0,30$ мг/л), а також зниження електричної рухомості ядер букального епітелію ($\leq 50\%$); зниження вмісту кальцію в слині ($\leq 0,70$ ммоль/л); зниження оптичної щільності кісткових відділів пародонта (≤ 130 Д); погані або дуже погані значення індексу Федорова–Володкіної ($\geq 2,6$ ум. од.); незадовільна або погана гігієна порожнини рота ($\geq 1,7$ ум. од.); коморбідність хронічної патології у підлітка (≥ 3) і батька (≥ 2); наявність захворювань пародонта у батька і прабатьків, а також проявів алергії у підлітка і матері; висока інтенсивність карієсу зубів у підлітка ($\geq 4,5$ ум. од.); значна (≥ 21) кількість уражених карієсом зубів у матері або батька; недостатнє (≤ 2 год) перебування підлітка на відкритому повітрі; наявність поєднаних аномалій розвитку зубощелепної системи у підлітка; приясенна локалізація карієсу і пережовування їжі на одному боці.

Прогнозування за допомогою розробленого алгоритму здійснювалося шляхом алгеб-

раїчного підсумовування прогностичних коефіцієнтів до моменту досягнення прогностичного порога, який для 95%-вого рівня надійності ($p < 0,05$) становить Σ ПК $\geq 13,0$. Якщо біля Σ ПК знак (-), прогноують розвиток запальних захворювань пародонта, якщо знак (+), відкидають таку вірогідність. У випадку, якщо після підсумовування прогностичного коефіцієнта всіх показників алгоритму прогностичного порога не досягнуто, то прогноз невизначений.

Апробація алгоритму на групі навчання ($n=80$) показала, що правильні прогнози склали 92,5%, невизначені – 6,25%, помилкові – 1,25%.

Використання алгоритму дозволяє клініцисту не тільки прогнозувати розвиток запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції, але й індивідуалізувати профілактичні заходи шляхом ранжування ПК зі знаком (-).

В якості приклада в табл. 2 наведені рангові значення керованих (тих, що підлягають корекції) патогенетичних факторів пацієнтки М., 14 років.

Головні профілактичні зусилля в даному випадку повинні бути спрямовані на усунення

хворювань й призначення заходів, що підвищують рівень місцевого імунного захисту.

Додатковими заходами, що дозволяють нейтралізувати несприятливий прогноз, є виключення звички несиметричного пережовування їжі і малорухомого способу життя, а також збільшення тривалості перебування дівчат-підлітків на відкритому повітрі.

Висновки

1. Найбільш високу прогностичну інформативність для прогнозу розвитку запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції мають дані ступеня дисбіозу ротової порожнини, стан щільності кісткових відділів пародонта, порушення мінералізації твердих тканин зубів, стан гігієни порожнини рота і ступінь поєднаної соматичної патології у підлітка.

2. Розроблений прогностичний алгоритм має високу ($\geq 95\%$) надійність і дозволяє клініцисту здійснити прогноз розвитку запальних захворювань пародонта у дівчат-підлітків з порушенням менструальної функції.

3. Складання на основі прогностичних критеріїв індивідуального рангового патогенетичного профілю дівчини-підлітка дозво-

Таблиця 2. Рангова характеристика керованих патогенетичних факторів у підлітка М., 14 років

Патогенетичні фактори	ПК	Ранги
Зниження рівня sIgA в слині	-9,2	1
Високий ступінь дисбіозу ротової порожнини	-9,1	2-3
Кількість хронічної патології у підлітка	-9,1	2-3
Гігієна порожнини рота	-8,8	4
Пережовування їжі на одному боці	-6,1	5
Наявність алергії у підлітка	-4,8	6
Короткотривале (до 2-х годин) перебування на свіжому повітрі	-4,0	7
Захворювання серцево-судинної системи	-3,8	8-9
Низька рухомість ядер букального епітелію	-3,8	8-9
Малорухомий спосіб життя	-2,3	10

дисбіозу ротової порожнини за рахунок нормалізації гігієни порожнини рота, лікування хронічної патології, особливо алергічних за-

ляє диференціювати акценти профілактичних заходів і, таким чином, підвищити їх ефективність.

Література

1. Белоклицкая Г.Ф. Значение объективных клинических индексов в пародонтальной диагностике / Г.Ф. Белоклицкая, А.А. Пети, Л.Г. Сандыга // Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – 1999. – Вип. 8. – С. 484–492.
2. Данилевский Н.Ф. Заболевания пародонта / Н.Ф. Данилевский А.Б. Борисенко. – К.: Здоров'я, 2000. – 464 с.
3. Белоклицкая Г.Ф. Влияние гигиенического комплекса Colgate® на пародонтальный статус и уровень бактериальной обсемененности биотопа пародонтального кармана у больных генерализованным пародонтитом в стадии обострения / Г.Ф. Белоклицкая, О.В. Ашаренкова, М.М. Богданова // Современная стоматология. – 2011. – № 3 (57). – С. 3–7.

4. Пути совершенствования первичной профилактики заболеваний пародонта / Ю.А. Слинко, И.А. Тучкина, И.И. Соколова, Е.Н. Рябоконт // Научные ведомости. – 2014. – № 18 (189). – Вып. 27. – С. 145–149.
5. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е.В. Гублер. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
6. Ферментный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков: Метод. рекомендации / сост.: А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская. – К.: ГФЦ, 2007. – 22 с.
7. Шахбазов В.Г. Новый метод определения биологического возраста человека / В.Г. Шахбазов, Т.В. Колупаева, А.Л. Набоков // Лабораторное дело. – 1986. – № 7. – С. 404–406.

References

1. Beloklitskaia G.F., Peti A.A., Sandyha L.G. (1999). Znacheniie obiektyvnykh klinicheskikh indeksov v parodontalnoi diahnostike [The value of objective clinical indices in periodontal diagnostics]. *Zbirnyk naukovykh prats spivrobitnykiv KMAPO im. P.L. Shupyka – Collected scientific works KMAPE named after P.L. Schupyk*, vol. 8, pp. 484–492 [in Russian].
2. Danilevskii N.F., Borisenko A.B. (2000). *Zabolevaniia parodonta [Periodontal diseases]*. Kiev: Health, 464 p. [in Russian].
3. Beloklitskaia G.F., Asharenkova O.V., Bohdanova M.M. (2011). Vliianiie hiihienicheskoho kompleksa Colgate® na parodontalniy status i uroven bakterialnoi obsemenennosti biotopa parodontalnoho karmana u bolnykh heneralizovannym parodontitom v stadii obostreniia [Influence of the Colgate® hygienic complex on the periodontal status and the level of bacterial contamination of the biotope of the periodontal pocket in patients with generalized periodontitis in the acute stage]. *Sovremennaia stomatohiia – Modern dentistry*, № 3 (57), pp. 3–7 [in Russian].
4. Slinko Yu.A., Tuchkina I.A., Sokolova I.I., Riabokon Ye.N. (2014). Puti sovershenstvovaniia pervichnoi profilaktiki zabolevaniia parodonta [Ways of improving of primary prevention of periodontal diseases] *Nauchnyie vedomosti – Scientific Bulletin*, № 18 (189), vol. 27, pp. 145–149 [in Russian].
5. Hubler Ye.V. (1978). *Vychislitelnyie metody analiza i raspoznavaniia patolohicheskikh protsessov [Computational methods of analysis and recognition of pathological processes]*. L.: Medicine, 1978. 294 p. [in Russian].
6. Levitskii A.P., Makarenko O.A., Selivanskaia I.A. (Eds.) (2007). *Fermentnyi metod opredeleniia disbioza polosti rta dlia skrininha pro- i prebiotikov: metod. rekomendatsii [Enzymatic method of determining oral dysbiosis for screening of pro and prebiotics: method. recommendations]*. K.: State Pharmacological Center, 22 p. [in Russian].
7. Shakhbazov V.G., Kolupaeva T.V., Nabokov A.L. (1986). Novyi metod opredeleniia biolohicheskoho vozrasta cheloveka [A new method for determining the biological age of a person]. *Laboratornoye delo – Laboratory work*, № 7, pp.404–406 [in Russian].

Е.А. Ключка, И.И. Соколова

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

Установлены критерии прогноза развития воспалительных заболеваний пародонта у девочек-подростков с нарушением менструальной функции, позволяющие с надежностью $\geq 95\%$ прогнозировать возникновение данной патологии и, таким образом, индивидуализировать назначения профилактических мероприятий.

Ключевые слова: предикторы, воспалительные заболевания пародонта, нарушение менструальной функции, девочки-подростки.

Ye.A. Kliuchka, I.I. Sokolova

PREDICTORS OF DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY PARODONTAL DISEASES IN ADOLESCENT GIRLS WITH MENSTRUAL DYSFUNCTION

Criteria for prediction of development of parodontal inflammatory diseases in adolescent girls with menstrual dysfunction were established, which, with a reliability of $\geq 95\%$ predict the occurrence of this pathology and, thus, individualize the designation of preventive measures.

Keywords: predictors, inflammatory parodontal diseases, menstrual dysfunction, adolescent girls.

Надійшла до редакції 09.08.18

Контактна інформація

Ключка Євгенія Олександрівна – аспірант кафедри стоматології Харківського національного медичного університету.

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

Тел.: +380504003947.

E-mail: vlasenko91@mail.ru.

Соколова Ірина Іванівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри стоматології Харківського національного медичного університету.

УДК 616.314.26-06:616.724-08923

В.І. Куцевляк¹, А.М. Боян²

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²Республіканський центр стоматологічної імплантації, м. Харків

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЗПОВСЮДЖЕНОСТІ І ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ РІЗНИХ ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ РОЗВИТКУ М'ЯЗОВО-СУГЛОБОВОЇ ДИСФУНКЦІЇ СКРЕНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА

На основі проведеного клінічного рандомізованого дослідження із використанням репрезентативної вибірки стоматологічних хворих (похибка вибірки не перевищує 5%) у складі 121 особи, 30 (24,8%) чоловіків та 91 (75,2%) жінка віком від 18 до 74 років, вивчено розповсюдженість локальних (стоматологічного генезу) та загальних етіопатогенетичних чинників розвитку м'язово-суглобової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба, визначено провідні чинники та їх взаємозв'язок.

Ключові слова: *скронево-нижньощелепний суглоб; м'язово-суглобова дисфункція; етіопатогенетичні чинники; локальні, загальні та комбіновані чинники.*

Вступ

Патологія скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) належить до широко розповсюджених захворювань, що охоплюють майже усі вікові групи населення. За деякими статистичними даними, 40–60% населення відзначають ті або інші симптоми порушення функції СНЩС [1, 2]. Серед пацієнтів, які звертаються за стоматологічною допомогою, частота скронево-нижньощелепних розладів складає від 27 до 76% [3, 4], а за даними інших дослідників, сягає навіть 70–95% [5, 6], причому більше третини усіх хворих – це діти, підлітки та молодь до 25 років [4, 7]. До 80% і навіть більше усіх захворювань СНЩС складають функціональні захворювання, а саме м'язово-суглобові дисфункції СНЩС [1, 4, 7].

Як свідчать дослідження багатьох вчених, а також наші власні клінічні спостереження, при м'язово-суглобовій дисфункції СНЩС порушується координувана функція жувальних м'язів, взаємного розташування елементів СНЩС (головки та диска відносно суглобового бугорка), при цьому відбувається порушення оклюзії цих взаємовідношень [1, 4, 8, 9].

На думку провідних світових експертів у галузі стоматології, не дивлячись на велику кількість публікацій, присвячених проблемам етіології, патогенезу, діагностики, диферен-

ційної діагностики та лікування м'язово-суглобової дисфункції СНЩС, ці проблеми залишаються одними з найменш досліджених і найбільш дискусійних у стоматології.

Протягом усієї історії вивчення патології СНЩС, що налічує вже понад 100 років, створювались різні теорії щодо етіології та патогенезу захворювань СНЩС, які в багатьох аспектах суперечили одна одній і конкурували між собою.

На сьогодні провідною концепцією, яку підтримує переважна більшість фахівців у всьому світі, визнана багатофакторна, поліетіологічна природа дисфункції СНЩС. Разом з тим, низка аспектів, що стосуються розповсюдженості різних чинників виникнення й розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС, визначення провідних етіопатогенетичних чинників, взаємозв'язків локальних (стоматологічного генезу) і загальних чинників, пов'язаних із захворюваннями різних органів і систем організму, травмами, психоемоційним стресом та іншими, досліджена недостатньо і залишається дискусійною. Спостерігається нестача як глибоких теоретичних розробок цих питань, так і клінічних досліджень, які б відповідали усім сучасним вимогам до медико-біологічних досліджень [10, 11]. На жаль, нерідко доводиться стикатися з тим, що

© В.І. Куцевляк, А.М. Боян, 2018

в монографіях і статтях наводяться цифрові дані, наприклад, щодо розповсюдженості тих чи інших етіологічних чинників розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС, співвідношень та взаємозв'язків різних чинників без жодних посилань на те, на основі яких досліджень було одержано ті чи інші цифрові дані, чи були дотримані вимоги щодо доведення достовірності результатів дослідження.

Недостатня теоретична та клінічна обґрунтованість багатьох питань, які стосуються етіології та патогенезу м'язово-суглобової дисфункції СНЩС, призводить у практичній охороні здоров'я до численних труднощів і помилок у діагностиці, диференційній діагностиці та лікуванні цієї патології.

Все викладене визначає актуальність дослідження і обґрунтовує необхідність його проведення.

Мета дослідження – вивчення частоти прояву різних етіопатогенетичних чинників розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС, визначення провідних чинників, а також аналіз співвідношень і взаємозв'язків локальних і загальних чинників для використання цієї інформації при розробці програм комплексного патогенетичного лікування даного захворювання.

Матеріал і методи

В основу дослідження покладено результати обстеження пацієнтів, які звернулися по стоматологічну допомогу в багатoproфільну стоматологічну клініку – Республіканський центр стоматологічної імплантації (РЦСИ, м. Харків) протягом 2010–2017 рр. З метою своєчасного виявлення захворювань СНЩС кожний пацієнт при зверненні до клініки власноруч заповнював розроблену нами спеціальну анкету, яка, поряд з іншими, містила також запитання про те, що дозволяє характеризувати стан СНЩС пацієнта.

В основу анкети покладено тест скороченого Гамбурзького обстеження [12]. Відповіді «так» на запитання анкети вказують на можливе захворювання СНЩС і жувальних м'язів, а відповіді «ні» свідчать про відсутність захворювання. При аналізі анкет відби-

ралися ті з них, що містили дві й більше позитивні відповіді на запитання, як це рекомендовано у відомій роботі [13]. Обсяг вибірки (необхідна кількість спостережень) розраховувався статистичним методом з урахуванням характеристик усієї сукупності пацієнтів. Таким чином, було встановлено, що для одержання достовірних результатів мінімально необхідний обсяг вибірки має складатися зі 121 пацієнта. Вибірка була сформована методом пропорційної стратифікації, який дозволяє найбільшою мірою врахувати особливості статево-вікової структури загальної (генеральної) сукупності пацієнтів, що для м'язово-суглобової дисфункції СНЩС є значущим. Вибірка складалася із 30 чоловіків і 91 жінки (всього 121 особа) у віці від 18 до 74 років включно. Середній вік пацієнтів вибірки – $(38,97 \pm 1,97)$ року.

Отже, дане дослідження є рандомізованим, а вибірка – репрезентативною, що дозволяє з довірою імовірністю 95% стверджувати, що усі характеристики цієї вибірки з високим ступенем вірогідності відповідають характеристикам генеральної сукупності (похибка вибірки не перевищує 5%). Від усіх пацієнтів, що увійшли до вибірки, була одержана добровільна інформована згода на участь у дослідженні.

Статево-вікова характеристика пацієнтів вибірки представлена в табл. 1. Це класифікація за віком, що прийнята ВООЗ в 2017 р.

Як свідчать дані табл. 1, загальна кількість жінок втричі перевищувала кількість чоловіків, причому значне перевищення чисельності жінок спостерігалось в усіх вікових групах, що відповідає даним, одержаним іншими вітчизняними та зарубіжними дослідниками. Серед пацієнтів переважали особи молодого віку (більше 70% від загальної чисельності вибірки). Найбільш чисельною виявилася група жінок у віці від 18 до 50 років, яка склала 78 осіб (64,5% від загальної чисельності вибірки).

Усім пацієнтам було проведено ретельне функціональне клінічне обстеження зубощелепної системи, яке складалося зі з'ясування

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів вибірки за віком і статтю, абс. ч. (%)

Вік	Усього	Чоловіки	Жінки
Молодий (18–44 роки)	86 (71,07)	22 (18,18)	64 (52,89)
Середній (45–59 років)	28 (23,14)	7 (5,79)	21 (17,36)
Літній (60–74 роки)	7 (5,79)	1 (0,82)	6 (4,96)
Усього	121 (100,0)	30 (24,79)	91 (75,21)

скарг пацієнта, огляду порожнини рота, оцінки об'єму і характеру руху нижньої щелепи, пальпації суглобових поверхонь СНЩС і жувальної мускулатури у відповідності з методиками [12, 13] та доповненими розробленими нами прийомами [8]. Особливу увагу приділяли збору анамнезу захворювання і анамнезу життя з метою максимальної ідентифікації наявних у даного пацієнта стоматологічних чинників, що сприяють розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС.

Для постановки обґрунтованого діагнозу, окрім клінічного обстеження, використовували спеціальні методи дослідження (функціональні і променеві). Комплекс використаних методів обстеження групи (вибірки) пацієнтів з ознаками дисфункції СНЩС представлений в табл. 2.

Для статистичної обробки даних використовували методи варіаційної статистики. В усіх розрахунках було обрано рівень статистичної значущості $p \leq 0,05$. Розрахунки частоти проявів тієї чи іншої ознаки (скарги, симптоми, негативні чинники) в генеральній сукупності пацієнтів виконували шляхом визначення частки пацієнтів, які мають відповідну ознаку у виборці з оцінкою меж довірчого інтервалу цієї долі з використанням функції Лапласа.

Результати

Насамперед, було з'ясовано, які скарги є найбільш розповсюдженими серед пацієнтів

з підозрою на захворювання СНЩС. На основі аналізу анкет, а також наступного опитування пацієнтів на прийомі у лікаря було визначено перелік найбільш характерних для м'язово-суглобової дисфункції СНЩС скарг. В табл. 3 представлено структуру основних скарг, які висували пацієнти вибірки, і оцінку частоти виявлення цих скарг в загальній (генеральній) сукупності пацієнтів. Як правило, кожний пацієнт висував декілька скарг.

Найбільш розповсюдженою виявилася скарга на біль у жувальних м'язах, відчуття напруги, стомленості жувальних м'язів; друге місце за частотою належало шумовим явищам у суглобах, третє – утрудненням і дискомфорту при жуванні та біль у ділянці СНЩС. Інші з наведених скарг зустрічалися рідше, але теж були достатньо розповсюдженими.

Одержані дані ще раз підтверджують, що саме порушення роботи жувальних м'язів є найбільш важливою і характерною ознакою м'язово-суглобової дисфункції СНЩС.

За зізнанням більшості пацієнтів, саме біль у жувальних м'язах є основним джерелом їх страждань і значно погіршує якість їх життя.

Проведене усім пацієнтам ретельне функціональне клінічне обстеження зубощелепно-суглобової системи дозволило виявити найбільш поширений симптомокомплекс, характерний для пацієнтів з підозрою на м'язово-суглобову дисфункцію СНЩС (табл. 4). Як виходить із даних, наведених у табл. 4, най-

Таблиця 2. Комплекс методів обстеження вибірки пацієнтів з ознаками дисфункції СНЩС

Метод	Кількість обстежених, абс. ч. (%)	Обладнання
Анкетування	121 (100)	Заповнення пацієнтом спеціальної анкети
Клінічне обстеження	121 (100)	
Функціональний аналіз діагностичних гіпсових моделей щелеп в артикуляторі	121 (100)	Артикулятор Stratos300 ivoclar – Vibolent (Німеччина)
Електроміографія жувальних і скроневих м'язів	121 (100)	Діагностичний комплекс DX-NT (DX-NT 32 V.16) (Україна)
Артрофонографія СНЩС	121 (100)	Програмно-апаратний комплекс «Артрофонограф» (пат. № 125929 от 25.05.18, Боян А.М., Україна)
Ультразвукове дослідження СНЩС	60 (50)	Апарат Toshiba Xario (Японія)
Ортопантомографія	121 (100)	Конусно-променевий комп'ютерний томограф NEW TOM GIANO (Південна Корея)
Комп'ютерна томографія	50 (41)	Конусно-променевий комп'ютерний томограф NEW TOM GIANO (Південна Корея)
Магнітно-резонансна томографія СНЩС	34 (28)	Томограф Siemens Magnetom Symphony 1,5 Тесла

Таблиця 3. Основні скарги, що висували пацієнти вибірки з підозрою на м'язово-суглобову дисфункцію СНЩС

Скарга	Кількість пацієнтів вибірки, що висували дану скаргу	Оцінка розповсюдженості даної скарги в генеральній сукупності пацієнтів, %*
Біль у жувальних м'язах, відчуття напруги, стомленості жувальних м'язів	117	96,69±1,63
Щиглі, хрускіт, тріск в одному або в обох суглобах при відкриванні і/або закриванні рота	110	90,91±2,61
Утруднення і дискомфорт при жуванні	96	79,69±3,68
Больові відчуття у ділянці СНЩС	94	77,69±3,78
Болі у різних ділянках обличчя	69	57,02±4,50
Шум і закладеність у вухах, зниження слуху	54	44,63±4,52
Обмежене відкривання рота	50	41,32±4,48
Головний біль	40	33,06±4,28

Таблиця 4. Частота виявлення основних симптомів у пацієнтів з підозрою на м'язово-суглобову дисфункцію СНЩС

Об'єктивний симптом	Кількість пацієнтів вибірки, у яких спостерігався симптом	Оцінка розповсюдженості симптому в генеральній сукупності, %*
Біль при пальпації жувальних м'язів, усього	119	98,35±1,16
у тому числі		
чоловіки	29	96,67±1,63
жінки	90	98,90±0,95
Наявність шумових явищ у суглобах (щиглів, хрусту, тріску, крепітації) у різних фазах відкривання або закривання рота, усього	110	90,91±2,61
у тому числі		
в одному суглобі	76	62,81±4,39
в обох суглобах	34	28,10±4,09
чоловіки	27	90,0±2,73
жінки	83	91,21±2,57
Біль при пальпації СНЩС, усього	96	79,34±3,69
у тому числі		
в одному суглобі	66	54,55±4,53
в обох суглобах	30	24,79±3,92
чоловіки	21	70,00±4,17
жінки	75	82,42±3,46
Зниження висоти нижньої третини обличчя, всього	96	79,34±3,69
у тому числі		
чоловіки	26	86,67±3,09
жінки	70	76,92±3,83
Асиметрія обличчя, всього	81	66,94±4,28
у тому числі		
чоловіки	20	66,67±4,29
жінки	61	67,03±4,93
Порушення рухів нижньої щелепи (обмежене відкривання рота – менше за 40 мм, девіація, дефлексія), всього	60	49,59±4,60
у тому числі		
чоловіки	7	23,33±3,84
жінки	53	58,24±4,48

більш розповсюдженим симптомом виявилася біль при пальпації жувальних м'язів. Тільки у двох пацієнтів серед 121 [(1,65±

3,67)%] не спостерігався цей симптом. Вартим уваги є те, що цей симптом практично з однаковою частотою зустрічався як у жінок,

так і у чоловіків у всіх вікових групах – (98,90±0,95) і (96,67±1,63)% відповідно.

Слід звернути увагу на той факт, що, незважаючи на значне перевищення серед пацієнтів кількості жінок над чоловіками, відносна частота проявів більшості основних симптомів м'язово-суглобової дисфункції СНЩС є практично однаковою серед жінок і чоловіків або відрізняється несуттєво. Виняток становить такий симптом, як порушення рухів нижньої щелепи, який зустрічався у жінок в 2,5 рази частіше, ніж у чоловіків. Це відповідає розповсюдженості інших скелетно-м'язових порушень у жінок порівняно з чоловіками.

Проведене ретельне клінічне обстеження з використанням спеціальних методів обстеження (див. табл. 2) дозволило діагностувати м'язово-суглобову дисфункцію СНЩС у всіх із 121 пацієнта, що увійшли до вибірки. Таке розгорнуте обстеження у купі з докладними бесідами з пацієнтами, вивчення анамнезу життя і захворювання, а у разі необхідності із залученням до консультування пацієнтів лікарів інших спеціальностей дали можливість виявити у більшості випадків ті несприятливі етіологічні чинники, які, ймовірно, призвели до появи м'язово-суглобової дисфункції СНЩС і підтримують її розвиток. При цьому досліджувалися як локальні чинники (стоматологічного генезу і комбіновані),

так і загальні етіопатогенетичні, пов'язані із захворюваннями різних органів і систем організму.

В табл. 5 наведено дані щодо провідних етіопатогенетичних чинників стоматологічного генезу і комбінованих, які з великою часткою вірогідності призвели до розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС.

Як свідчать дані, наведені в табл. 5, більш ніж у половини пацієнтів вибірки провідним чинником виникнення і розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС виявилися стійкі порушення роботи жувальної мускулатури (гіперактивність, довготривалий спазм, порушення координації м'язів), що узгоджується з даними, одержаними іншими вітчизняними та зарубіжними дослідниками.

Другим за розповсюдженістю провідним локальним етіологічним чинником виявилися різні оклюзійні порушення, серед яких більше 64% становили дефекти і деформації зубних рядів. Названі двоє локальних етіологічних чинників (бруксизм і порушення оклюзії), за даними нашого дослідження, виявилися провідними у більш ніж 96% випадків розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС. Оклюзійні порушення, як правило, поєднуються з дискоординацією жувальних м'язів.

При проведенні бесід з пацієнтами звертав на себе увагу такий факт. Пацієнти доволі часто чітко пов'язували початок захворювання

Таблиця 5. Розподіл пацієнтів у залежності від встановленого провідного локального етіологічного чинника розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС (стоматологічного генезу)

Провідний чинник	Кількість випадків у вибірці пацієнтів	Оцінка ймовірності частоти прояву чинника в генеральній сукупності пацієнтів, %*
Стійкі порушення роботи жувальної мускулатури (гіперактивність, довготривалий спазм, порушення координації м'язів)	64	52,89±4,54
Порушення оклюзії зубних рядів, усього у тому числі внаслідок таких причин:	53	43,80±4,51
дефекти і деформації зубних рядів, вторинна часткова або повна адентія	34	28,10±4,09
аномалії прикусу	10	8,26±2,50
нераціональне протезування	3	2,48±1,41
помилки ортодонтичного лікування	2	1,65±1,16
захворювання пародонта	4	3,31±1,62
Травми щелепно-лицьової ділянки в анамнезі	3	2,48±1,41
Систематичні надмірні навантаження на СНЩС і всю зубощелепну систему внаслідок дії профшкідливостей (підняття великої ваги, вібрація)	1	0,83±0,82
Усього	121	100,00

з перенесеними в попередній період часу різними стоматологічними втручаннями: амбулаторними стоматологічними операціями, екстракціями зубів, депульпуванням зубів, протезуванням незнімними або знімними ортопедичними конструкціями.

У даному випадку ці чинники виступали в якості пускових (провокуючих) чинників виникнення м'язово-суглобової дисфункції СНЩС. Проведене дослідження показало, що не тільки стоматологічні проблеми, а й захворювання різних органів і систем організму, травми, стреси та інші можуть бути причиною розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС. Тому дисфункції СНЩС не можна розглядати у відриві від стану всього організму.

На основі ретельного вивчення анамнезу життя і анамнезу захворювання пацієнтів із залученням в необхідних випадках консультацій інших фахівців вдалося встановити ті провідні загальні несприятливі чинники, на фоні яких виникла дисфункція СНЩС (табл. 6). Результати дослідження показали, що спостерігається безперечний зв'язок клінічних проявів м'язово-суглобової дисфункції СНЩС із двома провідними чинниками: системними порушеннями опорно-рухового апарату та різними психоневрологічними розладами. На частку цих двох негативних чинників припадає (81,0±3,57)% усіх випадків розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС під впливом загальних чинників. Меншу, але теж достатньо значну роль відіграють захворювання ендокринної системи, ревматичні захворювання, травми голови та шиї.

кринної системи, ревматичні захворювання, травми голови та шиї.

В процесі дослідження було вивчено взаємозв'язок локальних і загальних чинників розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС.

Прикладом такого взаємозв'язку є явище нічного і денного бруксизму та інших видів парафункціональної активності жувальних м'язів. У процесі дослідження було встановлено, що бруксизм та інші парафункції спостерігаються майже у половини [(48,0±4,54)%] пацієнтів із діагностованою дисфункцією СНЩС.

Власні клінічні спостереження повністю підтверджують положення, висунуте низкою дослідників [10, 14, 15], що бруксизм та інші парафункції є комбінованим розладом, у виникненні якого відіграють значну роль як центральні етіологічні чинники (позраження центральної нервової системи), різні психоемоційні порушення, так і локальні чинники, а саме різні оклюзійні завади. Серед пацієнтів з бруксизмом переважали особи молодого віку (до 44 років), які склали (71,88±5,62)% від загальної кількості пацієнтів з бруксизмом. Частота проявів ознак бруксизму та інших парафункцій жувальних м'язів серед чоловіків була значно вищою, ніж у жінок: (70,0±8,37) та (47,25±5,23)% відповідно.

Обговорення результатів

Одержано низку результатів, одні з яких підтверджують і доповнюють наукові дані, опубліковані у фаховій літературі, а інші результати суперечать існуючим думкам інших

Таблиця 6. Розподіл пацієнтів в залежності від встановленого провідного загального етіологічного чинника, що служив фоном для розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС

Провідний чинник	Кількість випадків у вибірці пацієнтів	Оцінка ймовірності частоти прояву чинника в генеральній сукупності пацієнтів, %*
Системні порушення опорно-рухового апарату, всього у тому числі	58	47,93±4,54
порушення постави, сколіоз	30	24,79±3,93
нестабільність шийного відділу хребта, шийний остеохондроз	28	23,14±3,83
Психоневрологічні чинники, всього у тому числі	40	33,06±4,28
стан хронічного стресу, постійне психоемоційне напруження	29	23,97±3,88
акцентуація особистості за астеноневротичним або психостенічним типом	11	9,09±2,61
Ендокринні розлади	13	10,74±2,81
Травми голови та шиї в анамнезі	3	2,48±1,41
Ревматоїдний артрит	3	2,48±1,41
Виявити провідний фоновий чинник не вдалося	4	3,31±1,63
Усього	121,0	100,0

дослідників. Так, проведене дослідження ще раз підтвердило дані, отримані іншими дослідниками, щодо складу найбільш розповсюджених скарг пацієнтів з підозрою на м'язово-суглобову дисфункцію СНЩС та симптомокомплексу, який є найбільш характерним саме для м'язово-суглобової дисфункції СНЩС, що має наукове і практичне значення, оскільки проведення дослідження забезпечило високий рівень достовірності одержаних даних.

В результаті дослідження доведено, що при м'язово-суглобовій дисфункції СНЩС відносна частка проявів більшості основних об'єктивних симптомів цього захворювання є практично однаковою серед жінок і чоловіків або відрізняється несуттєво. Виняток становить такий симптом, як обмежене відкривання рота та зміна траєкторії відкривання рота, що зустрічається у жінок в 2,5 рази частіше, ніж у чоловіків. Той факт, що серед пацієнтів з хворобами СНЩС кількість жінок в декілька разів перевищує кількість чоловіків, на наш погляд, пояснюється наступними обставинами.

По-перше, при дослідженні враховується кількість пацієнтів, які звернулися по стоматологічну допомогу, а жінки, як відомо, є значно медично активнішими за чоловіків, вони значно частіше звертаються до стоматологів.

По-друге, артрогенні скронево-нижньощелепні розлади дійсно об'єктивно зустрічаються у жінок в декілька разів частіше, ніж у чоловіків. У цих розладах значну питому вагу займають артрити, артрози СНЩС та інші суглобові порушення. Що стосується саме м'язово-суглобових дисфункцій СНЩС то, на наш погляд, переважання кількості жінок над кількістю чоловіків у 4,6 і навіть у 9 разів, що доведено низкою дослідників, не є об'єктивним і достовірним фактом.

При дослідженні етіопатогенетичних чинників розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС було виявлено, що бруксизм значно частіше зустрічається серед чоловіків, ніж серед жінок. Це відрізняється від поглядів деяких дослідників, які стверджують, що розповсюдженість бруксизму, як причини м'язово-суглобової дисфункції СНЩС, не зале-

жить від статі [10]. В цілому проведене дослідження спрямоване на подальший розвиток наукових знань щодо етіопатогенетичних чинників розвитку м'язово-суглобової дисфункції СНЩС.

Висновки

1. Результати проведеного клінічного рандомізованого дослідження із залученням репрезентативної вибірки пацієнтів переконливо доводять, що у розвитку м'язово-суглобової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба відіграють важливу роль як локальні етіопатогенетичні чинники стоматологічного та комбінованого генезу, так і загальні чинники, що зв'язані із захворюваннями різних органів і систем організму.

Локальні та загальні чинники тісно пов'язані між собою, підсилюють дію один одного, і тому при призначенні лікування дисфункції СНЩС їх необхідно розглядати у нерозривній єдності.

2. Лікування пацієнтів з м'язово-суглобовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба може бути дійсно ефективним тільки при комплексному міждисциплінарному персоніфікованому підході до кожного пацієнта. План-схема лікування пацієнта з м'язово-суглобовою дисфункцією скронево-нижньощелепного суглоба має передбачати, насамперед, виявлення провідних, найбільш значущих локальних і загальних чинників, що призвели до виникнення захворювання і підтримують його розвиток саме у цього пацієнта, та призначення комплексного лікування, спрямованого на усунення дій не тільки локальних, а й загальних чинників, з активним залученням до співпраці лікарів інших спеціальностей при провідній ролі стоматолога не тільки як безпосереднього лікаря, а і як координатора всього лікувального процесу.

Перспективність дослідження полягає в подальшому вивченні механізмів формування м'язово-суглобової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба під впливом різних ендогенних та екзогенних несприятливих чинників із залученням математичних методів з метою розробки більш ефективних алгоритмів лікування м'язово-суглобової дисфункції скронево-нижньощелепного суглоба.

Література

1. Хватова В. Основы гнатологии. Мышечно-суставная дисфункция: этиология, диагностика / В. Хватова // ДентАрт. – 2009. – № 4. – С. 31–40.

2. Новіков В.М. Кореляційні зв'язки між м'язово-суглобовою дисфункцією СНШС та оклюзійними порушеннями при різних видах прикусів / В.М. Новіков, Ю.С. Лунькова // Проблеми екології та медицини. – 2011. – № 15 (3–4). – С. 120–122.
3. Славичек Р. Жевательный орган. Функции и дисфункции / Р. Славичек. – М. – СПб. – К. – Алматы – Вильнюс, 2008. – 544 с.
4. Персин Л.С. Стоматология. Нейростоматология. Дисфункции зубочелюстной системы / Л.С. Персин, М.Н. Шаров. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 360 с.
5. Баданин В.В. Нарушение окклюзии – основной этиологический фактор в возникновении дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / В.В. Баданин // Стоматология. – 2000. – № 1. – С. 51–54.
6. Okeson G.P. Management of temporomandibular disorders and occlusion. – 6 ed. / G.P. Okeson. – Elsevier, 2007. – 640 p.
7. Пузин М.Н. Болевая дисфункция ВНЧС / М.Н. Пузин, А.Я. Вязьмин. – М.: Медицина, 2002. – 160 с.
8. Куцевляк В.І. Методика обстеження хворих з щелепно-лицевими деформаціями, пов'язаними з патологією висково-нижньощелепного суглоба / В.І. Куцевляк, С.М. Рябоконт // Профілактика і лікування каріозної хвороби та її ускладнень. – Харків, 1992. – С. 48–51.
9. Боян А.М. Определение пространственного перемещения суставных головок височно-нижнечелюстных суставов у больных с мышечно-суставной дисфункцией по данным компьютерно-томографического (КТ) исследования / А.М. Боян // ScienseRise. – 2015. – № 11/3 (16). – С. 5–9.
10. Манфредини Д. Височно-нижнечелюстные расстройства. Современные концепции диагностики и лечения; пер. с англ. – М. – СПб. – К. – Алматы – Вильнюс: Изд. Дом «Азбука стоматолога», 2013. – 500 с.
11. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – М.: Гэотар Медицина, 2000. – 256 с.
12. Лебедеко И.Ю. Клинические методы диагностики функциональных нарушений зубочелюстной системы: учеб. пособие / И.Ю. Лебедеко, С.Д. Арутюнов, М.М. Антоник, А.А. Ступников. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 112 с.
13. Klinische Funktionsanalyse. Interdisziplinäres Vorgehen mit optimierten Befundboden / M.O. Ahlers, H.A. Jakstat, U. Bingel et al. – Hamburg: DentaConcept, 2007. – 590 p. (3 Erweiterte Auflage)
14. Доусон П.Е. Функциональная окклюзия: от височно-нижнечелюстного сустава до планирования улыбки / П.Е. Доусон; пер. с англ., под ред. Д.Б. Конева. – М.: Практическая медицина, 2016. – 592 с.
15. Сивовол С.И. Этиология и патогенез болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава / С.И. Сивовол // Дентальные технологии. – 2004. – № 6. – С. 53–57.

References

1. Khvatova V. (2009). Osnovy gnathologii. Myshechno-sustavnaia disfunktsiia: etiologiia, diahnostika [Fundamentals of gnathology. Musculo-articular dysfunction: etiology, diagnosis]. *DentArt*, № 4, pp. 31–40 [in Russian].
2. Novikov V.M., Lun'kova Yu.S. (2011). Koreliatsiyni zviyazky mizh miyazovo-suhlobovoiu dysfunktsieiu SNSHchS ta oklyuziiny my porushenniemy pry riznykh vyдах prykusiv [Correlation between musculoskeletal dysfunction of SNCH and occlusion disorders in different types of bites]. *Problemy ekologii ta medytsyny – Problems of ecology and medicine*, № 15 (3–4), pp. 120–122 [in Ukrainian].
3. Slavichек R. (2008). Zhevatelnyi orhan. Funktsii i disfunktsii [Chewing organ. Function and dysfunction]. Moscow – Sankt-Petersburg – Kiiev – Almaaty – Vilnius, 544 p. [in Russian].
4. Persin L.S., Sharov M.N. (2013). *Stomatolohiia. Neirostomatolohiia. Disfunktsii zubocheheliustnoi sistemy* [Dentistry. Neurostomatology Dysfunctions of the dentition]. Moscow: GEOTAR-Media, 360 p. [in Russian].
5. Badanin V.V. (2000). Narusheniie okklyuzii – osnovnoi etiologicheskii faktor v vzniknovenii disfunktsii visochno-nizhnechelyustnogo sustava [Occlusion disorder – the main etiological factor in the occurrence of dysfunction of the temporomandibular joint]. *Stomatolohiia – Dentistry*, № 1, pp. 51–54 [in Russian].
6. Okeson G.P. (2007). *Management of temporomandibular disorders and occlusion*. 6 ed. Elsevier, 640 p.

7. Puzin M.N., Viazmin A.Ya. (2002). Bolevaia disfunktsiya VNChS [Pain dysfunction of the temporomandibular joint]. *Meditsina – Medicine*, 160 p. [in Russian].
8. Kutsevlyak V.I., Ryabokon S.M. (1992). Metodyka obstezhennia khvorykh z shchelepno-lytsevymy deformatsiiamy, poviazanymy z patolohieiu vyskovo-nyzhnoshchelepnoho suhloba [Method of examination of patients with maxillo-facial deformities associated with the pathology of the temporomandibular joint]. *Profilaktyka i likuvannia karioznoi khvoroby ta yii uskladnen – Prevention and treatment of caries disease and its complications*, Kharkiv, pp. 48–51 [in Ukrainian].
9. Boian A.M. (2015). Opredeleniie prostranstvennoho peremeshcheniia sustavnykh holovok visochno-nizhnecheliustnykh sustavov u bolnykh s myshechno-sustavnoi disfunktsiei po dannym kompiuternotomograficheskoho (KT) issledovaniia [Determination of the spatial displacement of the articular heads of the temporomandibular joints in patients with musculo-articular dysfunction according to computed tomographic (CT) studies]. *ScienceRise*, № 11/3 (16), pp. 5–9 [in Russian].
10. Manfredini D. (2013). *Visochno-nizhnecheliustnyie rasstroistva. Sovremennyye kontseptsii diahnostiki i lecheniia [Temporomandibular disorders. Modern concepts of diagnosis and treatment]*. Moscow – Sankt-Petersburg – Kiev – Almaty – Vilnius: Izd. Dom «Azбука stomatoloha», 500 p. [in Russian].
11. Serhiienko V.I., Bondareva I.B. (2000). *Matematicheskaia statistika v klinicheskikh issledovaniiaakh [Mathematical statistics in clinical studies]*. Moscow: Geotar-Meditsina, 256 p. [in Russian].
12. Lebedenko I.Yu., Arutiunov S.D., Antonik M.M., Stupnikov A.A. (2008). *Klinicheskie metody diahnostiki funktsionalnykh narushenii zubocheeliustnoi sistemy: ucheb. posobie [Clinical methods for diagnosing functional disorders of the dentition: textbook allowance]*. Moscow: MEDpress-inform, 112 p. [in Russian].
13. Ahlers M.O., Jakstat H.A., Bingel U. et al. (2007). *Klinische Funktionsanalyse. Interdisziplinäres Vorgehen mit optimierten Befundboden*. Hamburg: DentaConcept, 590 p. (3 Erweiterte Auflage).
14. Douson P.Ye. (2016). *Funktionalnaia okklyuziia: ot visochno-nizhnecheliustnoho sustava do planirovaniia ulybki [Functional occlusion: from the temporomandibular joint to smile planning]*. D.B. Konev (Ed.). Moscow: Prakticheskaiia meditsina – Practical medicine, 592 p. [in Russian].
15. Sivovol S.I. (2004). Etiolohiia i patohenez bolevoi disfunktsii visochno-nizhnecheliustnoho sustava [Etiology and pathogenesis of temporomandibular joint pain dysfunction]. *Dentalnyie tekhnologii – Dental technology*, № 6, pp. 53–57 [in Russian].

В.И. Куцевляк, А.М. Боян

**ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ И ВЗАИМОСВЯЗЕЙ РАЗЛИЧНЫХ
ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ МЫШЕЧНО-СУСТАВНОЙ ДИСФУНКЦИИ
ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА**

На основе проведённого клинического рандомизированного исследования с использованием репрезентативной выборки стоматологических больных (ошибка выборки не превышает 5%) в составе 121 человека, мужчин 30 (24,8%), женщин – 91 (75,2%), в возрасте от 18 до 74 лет, изучена распространённость локальных (стоматологического генеза) и общих этиопатогенетических факторов развития мышечно-суставной дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, определены ведущие факторы и их взаимосвязь.

Ключевые слова: височно-нижнечелюстной сустав; мышечно-суставная дисфункция; этиопатогенетические факторы; локальные, комбинированные и общие факторы.

V.I. Kutsevlyak, A.M. Boyan

**RESEARCH OF THE PREVALENCE AND CORRELATION OF ETHIOPATHOGENETIC VARIOUS
FACTORS INTERRELATIONS IN THE DEVELOPMENT OF MUSCLE AND JOINT DYSFUNCTION
OF TEMPOROMANDIBULAR JOINT**

Based on the clinical randomized trial using a representative sample of dental patients (sampling error does not exceed 5%), 121 people (men 30 (24.8%), women – 91 (75.2%) aged 18 to 74 years, the prevalence of local (dental genesis) and general ethiopathogenetic factors in the development of muscle and joint dysfunction of temporomandibular joint has been studied, leading factors and their interrelation have been determined.

Keywords: temporomandibular joint, muscle and joint dysfunction, ethiopathogenetic factors, local factors, combined and general factors.

Надійшла до редакції 29.08.18

Контактна інформація

Кущевляк Валерій Ісайович – доктор медичних наук, заслужений діяч науки і техніки України, академік Української академії наук, професор кафедри стоматології дитячого віку та імплантології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Боян Аркадій Максимович – кандидат медичних наук, директор Республіканського центру стоматологічної імплантації, доцент кафедри ортопедичної стоматології та ортодонтії дорослих Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Адреса: Україна, 61176, Харків, вул. Амосова, 58.

Тел.: +380577175184

E-mail: rcsi1989@meta.ua.

УДК 616.314.17-018-002.3-08:616.311-008.8-073

А.А. Стеблянко, С.М. Григоров

Харьковский национальный медицинский университет

СПЕКТРОСКОПИЯ КОМБИНАЦИОННОГО РАССЕЯНИЯ СВЕТА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ГНОЙНОГО ОДОНТОГЕННОГО ПЕРИОСТИТА ЧЕЛЮСТЕЙ

Изучена флуоресцентная часть спектра комбинационного рассеяния света ротовой жидкости у больных с острым гнойным одонтогенным периоститом челюстей трёх клинических групп на различных этапах хирургического лечения с использованием стандартного лечения, фитотерапии и сочетанного применения лазеро- и фитотерапии. Выявлено, что после проведённого лечения показатели нормированных интегральных интенсивностей флуоресцентной линии спектра ротовой жидкости по сравнению с показателями первых суток в 1-й группе снизились на 35%, во 2-й – на 74%, в 3-й – на 95%, что позволяет сделать выводы об эффективности сочетанного применения лазеротерапии в комбинации с фитопрепаратом.

Ключевые слова: *острый гнойный периостит челюстей, спектроскопия комбинационного рассеяния света, хирургическое лечение, лазеротерапия, фитотерапия.*

Введение

Гнойно-воспалительные заболевания полости рта являются наиболее распространёнными среди всех заболеваний челюстно-лицевой области. В структуре данных заболеваний весомое место занимает острый гнойный одонтогенный периостит челюстей [1–3].

Для повышения эффективности оказания помощи больным в практику врача-стоматолога постоянно внедряются современные научные разработки учёных разных направленностей. Одной из таких разработок учёных-физиков является спектроскопия комбинационного рассеяния света (Рамановская спектроскопия), которая нашла применение в медицине [4, 5].

Рамановские спектры биологических образцов (кровь, ротовая жидкость и др.) отражают их общую молекулярную структуру, позволяя получить подробный «отчёт» об определённых химических связях в молекулах этих веществ. Ключевые пики спектра комбинационного рассеяния света несут информацию о химических связях исследуемого вещества, с помощью которых может быть идентифицировано и само вещество [6].

Преимуществами спектроскопии являются, прежде всего, неинвазивность, а также отсутствие необходимости менять физическую или химическую структуру биологических образцов [7].

Одним из важнейших маркёров, позволяющим оценить состояние тканей полости рта, является ротовая жидкость. Именно она, омывая все органы ротовой полости, определяет её гомеостаз и структуру микробиоценоза. Благодаря своему многогранному составу, ротовая жидкость является информативной для диагностических исследований [8–10]. Можно также отметить, что сбор, транспортировка и хранение ротовой жидкости в достаточном количестве не вызывают никаких сложностей.

Известно, что при воспалительном процессе в ротовой жидкости присутствует большинство специфических молекул (медиаторов воспаления, продуктов жизнедеятельности микробных клеток, продуктов распада и др.) органической природы, поэтому флуоресцентная часть спектра комбинационного рассеяния света имеет наибольшую информативность, так как в большинстве своём именно вещества органической природы склонны

© А.А. Стеблянко, С.М. Григоров, 2018

к флуоресценции при облучении фотонами высокой энергии. Соответственно снижение количества данных молекул (и пиков кривых в спектроскопии комбинационного рассеяния света, соответствующих им,) является позитивной тенденцией в лечении и свидетельствует о скорейшем выздоровлении пациента. Всё перечисленное позволяет выбрать ротовую жидкость в качестве одного из исследуемых элементов в комплексном лечении острого гнойного одонтогенного периостита челюстей [11–13].

Целью работы явилось изучение специфических особенностей флуоресцентной части спектров комбинационного рассеяния молекул ротовой жидкости у больных с острым гнойным одонтогенным периоститом челюстей на этапах хирургического лечения.

Объекты и методы

Под нашим наблюдением находились 93 больных, из них 44 (47,3%) мужчины и 49 (52,7%) женщин в возрасте 18 – 60 лет с острым гнойным одонтогенным периоститом челюстей без коморбидных заболеваний, которым проводили лечение в стационарных условиях в челюстно-лицевом отделении Харьковской областной клинической больницы. Обследование и лечение больных в стационаре после госпитализации проводили по единому клиническому плану согласно протоколам оказания стоматологической помощи.

Методом рандомизации все пациенты были разделены на три группы. В 1-ю (контрольную) группу был включён 31 человек, 18 (58%) мужчин и 13 (42%) женщин; во 2-ю (сравнения) группу вошло 30 человек, 16 (52%) мужчин и 14 (48%) женщин, в 3-ю (основную) группу – 32 человека, 17 (53%) мужчин и 15 (47%) женщин. Для сравнительного анализа и интерпретации результатов была исследована ротовая жидкость 20 здоровых пациентов с санированной полостью рта.

В 1-й группе всем пациентам проводили стандартное стационарное лечение согласно протоколам на протяжении 4–5 дней. Пациентам 2-й группы, помимо стандартного лечения, после периостотомии в ране оставляли резиновый дренаж и рыхло устанавливали подготовленный марлевый тампон, пропитанный комплексным фитопрепаратом «Фитодент» (АО «Красная звезда», г. Харьков, Украина) в разведении 1:1. Через 5–6 часов проводили замену тампона с фитопрепаратом на такой же. На 2-е сутки тампон удаляли, перча-

точный дренаж подтягивали. В последующие дни до выписки всем больным 2-й группы назначали ротовые ванночки с Фитодентом в разведении 1:2 3–4 раза в сутки. Резиновый дренаж удаляли на 3-и – 4-е сутки. В 3-й группе применение Фитодента сочетали с низкоинтенсивным лазерным излучением по разработанной нами методике. После периостотомии заранее подготовленный марлевый тампон с Фитодентом в разведении 1:1 плотно помещали в рану на 10 мин. По извлечении тампона проводили облучение послеоперационной раны с использованием аппарата «Лирика-терапевт М» (ЧМПП «Фотоника Плюс», Украина) с дистанционным управлением (на расстоянии 0,5–1,0 см) лазерного облучения красного спектрального диапазона ($\lambda=658$ нм). Использовали лабильную методику облучения с плотностью потока мощности излучения 40–50 мВт/см², время воздействия 2–3 мин, количество сеансов – 4 ежедневно. На 2-е–3-и сутки дренаж удаляли.

У всех пациентов был выполнен забор ротовой жидкости в 1-е, 2-е и 4-е сутки лечения. В качестве образцов для исследований использовали мазки ротовой жидкости пациентов, помещённые между двумя тонкими пластинами медицинского стекла, которые запечатывались воском. Пластины предварительно проверяли на наличие паразитного комбинационного сигнала и флуоресценции. Далее образцы ротовой жидкости направляли в лабораторию Физико-технического института низких температур им. Б.И. Веркина, где и проводилось исследование. В случае позднего забора образцов ротовой жидкости использовали холодильную камеру с поддерживаемой постоянно температурой +2...+8 °С, образцы оставляли там не более чем на 12 часов.

Спектры Рамановского рассеяния были получены на исследовательском спектрометре HORIBA JobinYvon U-1000, оснащённом детектором PMT с охлаждением Пельтье. Измерения проводили при комнатной температуре в геометрии квазиобратного рассеяния с линией возбуждения $\lambda=532,1$ нм твердотельного лазера с уровнем мощности $P=30$ мВт. Спектры комбинационного рассеяния анализировали в области частот 100–7000 см⁻¹. Обработку и анализ экспериментальных данных проводили разложением спектров на составляющие различной спектральной формы – лоренцевыми для фоновых линий и гауссовыми для флуоресцентных особенностей.

Результаты и их обсуждение

При исследовании выявлено, что спектры ротовой жидкости пациентов состоят из фоновых линий в низкочастотной области (до 3000 см^{-1}) и интенсивного сигнала флуоресцентной природы в высокочастотной области. В спектрах были идентифицированы фоновые линии с частотами 344, 459, 560, 611, 788, 939, 993, 1095, 1773, 1937, 2058, 2147, 2397, 2443 и 2504 см^{-1} .

Для количественной оценки исследуемых спектров были вычислены нормированные интегральные интенсивности флуоресцентной линии ротовой жидкости в каждой из обследованных групп. В 1-е сутки до лечения интегральные интенсивности флуоресцентных линий комбинационного рассеяния света в каждой из трёх групп пациентов достоверно не различались. Был получен нормированный интегральный показатель интенсивности флуоресцентной линии спектра ротовой жидкости исследуемых пациентов с острым гнойным одонтогенным периоститом челюстей до лечения, который для удобства нами был

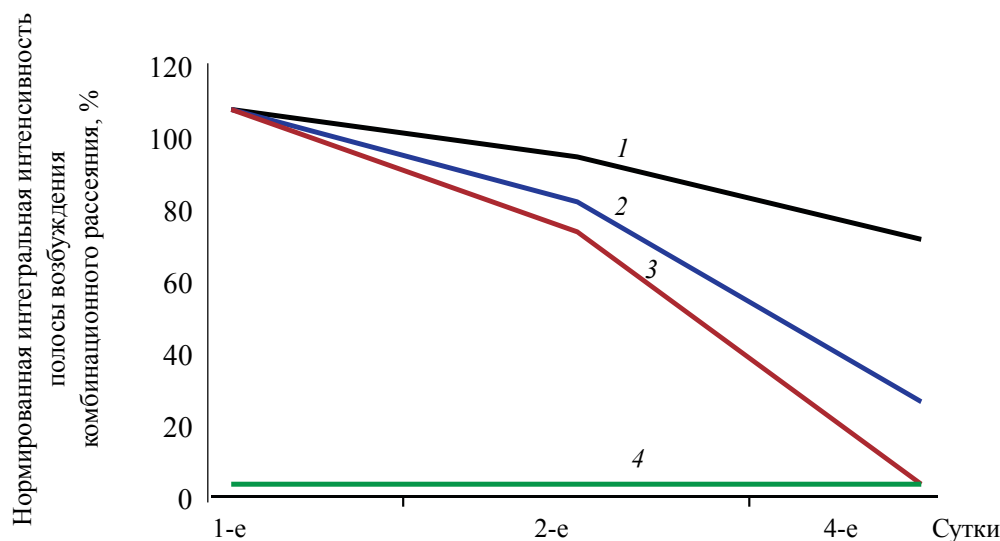
принят за 100% (таблица). В группе здоровых нормированный интегральный показатель интенсивности флуоресцентной линии спектра ротовой жидкости составил 4% от данного показателя исследуемых групп в 1-е сутки.

Анализируя динамику изменения показателей нормированных интегральных интенсивностей флуоресцентной линии комбинационного рассеяния света ротовой жидкости на 2-е сутки лечения нами было выявлено, что данный показатель по сравнению с исходным в 1-й контрольной группе снизился на 15%, во 2-й группе (сравнения) – на 24% и в 3-й группе – на 33%. На 4-е сутки лечения острого гнойного одонтогенного периостита челюстей показатели нормированных интегральных интенсивностей флуоресцентной линии комбинационного рассеяния света ротовой жидкости по сравнению с показателями в 1-е сутки в 1-й группе снизились на 35%, во 2-й группе – на 74%, в 3-й – на 95% (рисунок).

Данные свидетельствуют о преимуществах сочетанного применения комплексного фитопрепарата и низкоинтенсивного лазерно-

Динамика изменения нормированных интегральных интенсивностей полос возбуждения ротовой жидкости пациентов при спектроскопии комбинационного рассеяния

Сроки лечения	Нормированная интегральная интенсивность полосы возбуждения в комбинационном рассеянии, %		
	1-я группа	2-я группа	3-я группа
1-е сутки	100	100	100
2-е сутки	85	76	67
4-е сутки	65	26	5



Динамика изменений нормированной интегральной интенсивности флуоресцентной линии комбинационного рассеяния света в ротовой жидкости в зависимости от метода лечения:

1 – 1-я группа; 2 – 2-я; 3 – 3-я; 4 – 4-я

го излучения в комплексном лечении острого гнойного одонтогенного периостита челюстей перед традиционным методом.

Выводы

1. Спектроскопия комбинационного рассеяния света ротовой жидкости является перспективным методом исследования, так как позволяет с высокой точностью анализировать минимальные качественные и количественные изменения состава ротовой жидкости.

2. Ротовая жидкость содержит в себе большое количество органических соединений, склонных к флуоресценции при облучении фотонами короткой длины волны, что позволяет выделить при исследовании спектров полосы флуоресцентной природы и проанализировать их.

Литература

1. Кабанова А.А. Гнойно-воспалительные процессы челюстно-лицевой области и шеи. Современные подходы к диагностике, прогнозированию и лечению / А.А. Кабанова, И.О. Походенько-Чудакова // Военная медицина. – 2013. – № 3. – С. 125–129.
2. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии / А.А. Тимофеев. – Изд. 4-е, перераб. и доп. – К.: Червона Рута-Туре, 2004. – 1062 с.
3. Хирургическая стоматология и челюстно-лицевая хирургия. Национальное руководство / под ред. А.А. Кулакова, Т.Г. Робустовой, А.И. Неробеева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 304–312.
4. The potential and limits of Raman spectroscopy methods in medical diagnostics / T. Mayerhofer, C. Krafft, U. Neugebauer et al. // L&M Int. – 2014. – Vol. 2. – P. 17.
5. Raman spectroscopy for biologists and clinicians / R. Gangnus, P. Grigaravicius, K.-F. Becker, K. Schutze // L&M Int. – 2014. – Vol. 2. – P. 22.
6. Detecting narcotic usage using surface-enhanced Raman spectroscopy on saliva samples / A.Y. Chen, L. Hua, J.H. Liu et al. // IFMBE Proc. – 2009. – Vol. 25 (7). – P. 71.
7. Virkler K. Raman spectroscopy offers great potential for nondestructive confirmatory identification of body fluids / K. Virkler, I.K. Lednev // Forensic Science International. – 2008. – Vol. 181. – P. e1–e5.
8. Nagler R.M. Saliva as a tool for oral cancer diagnosis and prognosis / R.M. Nagler // Oral Oncology. – 2009. – Vol. 45. – P. 1006.
9. Jaychandran S. Raman spectroscopic analysis of blood, urine, saliva and tissue of oral potentially malignant disorders and malignancy-A diagnostic study / S. Jaychandran, P.K. Meenapriya, S. Ganesan // Int. J. Oral Craniofac. Sci. – 2016. – Vol. 2 (1). – P. 011.
10. Biomedical optical spectroscopy techniques for diagnosis of human saliva sample / G.S. Uthayakumar, J. Chandhuru, S. Inbasekaran, A. Sivasubramanian // Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences. – 2013. – Vol. 3. – P. 12.
11. Analysis of 5-fluorouracil in saliva using surface-enhanced Raman spectroscopy / S. Farquharson, C. Shende, F.E. Inscore et al. // Raman Spectrosc. – 2005. – Vol. 36. – P. 208.
12. Raman spectroscopy of saliva as a perspective method for periodontitis diagnostics / S. Gonchukov, A. Sukhinina, D. Bakhmutov, S. Minaeva // Laser Phys. Lett. – 2012. – Vol. 9, № 1. – P. 73–77.
13. Virkler K. Forensic body fluid identification: the Raman spectroscopic signature of saliva / K. Virkler, I.K. Lednev // Analyst. – 2010. – Vol. 135. – P. 512.

References

1. Kabanova A.A., Pokhodenko-Chudakova I.O. (2013). Gnoino-vozpалitelnyie protsessy cheliustno-litsevoi oblasti i shei. Sovremennyye podkhody k diahnostike, prohnnozirovaniuu i lecheniiu [Purulent-inflammatory processes of the maxillofacial area and neck. Current approaches to diagnosis, prognosis and treatment]. *Voiennaia meditsina – Military medicine*, № 3, pp. 125–129 [in Russian].

2. Timofeiev A.A. (2004). *Rukovodstvo po cheliustno-litsevoi khirurgii i khirurgicheskoi stomatologii* [Guide to oral surgery and surgical dentistry] (4d ed.). Kyiv: Chervona Ruta-Ture, 1062 p. [in Russian].
3. Kulakov A.A., Robustova T.H., Nerobeiev A.I. (Eds.) (2010). *Khirurgicheskaiia stomatolohiia i cheliustno-litsevaia khirurgiia. Natsionalnoie rukovodstvo* [Surgical dentistry and maxillofacial surgery. National leadership]. Moscow : GEOTAR-Media, pp. 304–312 [in Russian].
4. Mayerhofer T., Krafft C., Neugebauer U., Dochow S., Mattheus C., Kirsch M. et al. (2014). The potential and limits of Raman spectroscopy methods in medical diagnostics, *L&M Int.*, vol. 2, p. 17.
5. Gangnus R., Grigaravicius P., Becker K.-F., Schutze K. (2014), Raman spectroscopy for biologists and clinicians, *L&M Int.*, vol. 2, p. 22.
6. Chen A.Y., Hua L., Liu J.H., Cui Z.J., Jiao Y., Qu D. et al. (2009). Detecting narcotic usage using surface-enhanced Raman spectroscopy on saliva samples. *IFMBE Proc.*, vol. 25 (7), p. 71.
7. Virkler K., Lednev I.K. (2008). Raman spectroscopy offers great potential for nondestructive confirmatory identification of body fluids. *Forensic Science International*, vol. 181, pp. e1–e5.
8. Nagler R.M. (2009). Saliva as a tool for oral cancer diagnosis and prognosis. *Oral Oncology*, vol. 45, p. 1006.
9. Jaychandran S., Meenapriya P.K., Ganesan S. (2016). Raman spectroscopic analysis of blood, urine, saliva and tissue of oral potentially malignant disorders and malignancy-A diagnostic study. *Int. J. Oral Craniofac. Sci.*, vol. 2 (1), p. 011.
10. Uthayakumar G.S., Chandhuru J., Inbasekaran S., Sivasubramanian A. (2013). Biomedical optical spectroscopy techniques for diagnosis of human saliva sample. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, vol. 3, p. 12.
11. Farquharson S., Shende C., Inscore F.E., Maksymiuk P., Gift A. (2005). Analysis of 5-fluorouracil in saliva using surface-enhanced Raman spectroscopy. *J. Raman Spectrosc.*, vol. 36, p. 208.
12. Gonchukov S., Sukhinina A., Bakhmutov D., Minaeva S. (2012). Raman spectroscopy of saliva as a perspective method for periodontitis diagnostics. *Laser Phys. Lett.*, vol. 9, № 1, pp. 73–77.
13. Virkler K., Lednev I.K. (2010). Forensic body fluid identification: the Raman spectroscopic signature of saliva. *Analyst*, vol. 135, p. 512.

А.А. Стебляно, С.М. Григоров

СПЕКТРОСКОПІЯ КОМБІНАЦІЙНОГО РОЗСІЮВАННЯ СВІТЛА РОТОВОЇ РІДИНИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ГНІЙНОГО ОДОНТОГЕННОГО ПЕРІОСТИТУ ЩЕЛЕП

Вивчено флуоресцентну частину спектра комбінаційного розсіювання світла ротової рідини у хворих з гострим гнійним одонтогенним періоститом щелеп трьох клінічних груп на різних етапах хірургічного лікування з використанням стандартного лікування, фітотерапії та поєданого застосування лазеро- і фітотерапії. Виявлено, що після проведеного лікування показники нормованих інтегральних інтенсивностей флуоресцентної лінії спектра ротової рідини в порівнянні з показниками першої доби в 1-й групі знизилися на 35%, у 2-й – на 74%, в 3-й – на 95%, що дозволяє зробити висновки про ефективність поєданого застосування лазеротерапії в комбінації з фітопрепаратами.

Ключові слова: гострий гнійний періостит щелеп, спектроскопія комбінаційного розсіювання світла, хірургічне лікування, лазеротерапія, фітотерапія.

A.A. Steblyanko, S.M. Grigorov

SPECTROSCOPY OF COMBINATION LIGHT SCATTERING OF LIGHT LIQUID LIGHT IN TREATMENT OF ACUTE PURPOSE ODONTOGENIC PERIOSTITIS OF JAWS

The fluorescent part of the spectrum of the Raman scattering of oral fluid in patients with acute purulent odontogenic periostitis of the jaws of three clinical groups was studied at various stages of surgical treatment using standard treatment, phytotherapy and combined application of laser and phytotherapy. It was revealed that after the treatment, the indices of the normalized integrated intensities of the fluorescent line of the oral fluid spectrum decreased by 35% in comparison with the first day in 1-st group, in 2-nd group – by 74%, in 3-rd group – by 95%, which allows to draw conclusions about efficiency of combined application of laser therapy in combination with phytopreparations.

Keywords: acute purulent periostitis of the jaws, spectroscopy of Raman light scattering, surgical treatment, laser therapy, phytotherapy.

Надійшла до редакції 27.08.18.

Контактна інформація

Стеблянко Антон Олександрович – аспірант кафедри хірургічної стоматології і щелепно-лицьової хірургії Харківського національного медичного університету.

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

Тел.: +380961555482.

E-mail: stebstomatolog@gmail.com.

Григоров Сергій Миколайович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицьової хірургії Харківського національного медичного університету.

РЕЦЕНЗІЯ

**на монографію І. Ю. Робака, В. Г. Ільїна
«Харківська охорона здоров'я в післявоєнний радянський період (1945–1991 рр.)»
Харків: Колегіум, 2018. – 344 с. (іл. 24 с.)**

Монографія, яку підготували співробітники кафедри суспільних наук і Центру медичного краєзнавства Харківського національного медичного університету – Почесний краєзнавець України, доктор історичних наук, професор І. Ю. Робака та асистент В. Г. Ільїн, є завершальною частиною трилогії про історію охорони здоров'я в м. Харкові, започатковану професором І. Ю. Робаком. Книга присвячена маловивченій темі – особливостям розвитку радянської охорони здоров'я в найбільшому промисловому місті України. На нашу думку, обраний період є дуже актуальним з точки зору перетворень, яких на наших очах зазнає радянська модель охорони здоров'я. Ці перетворення, а також процес декомунізації, вимагають комплексного та об'єктивного пізнання функціонування охорони здоров'я за радянських часів, у тому числі на місцевому рівні. І саме таке пізнання може служити складовою теоретичного підґрунтя медичної реформи.

Наукова актуальність книги полягає в тому, що вона є одним із небагатьох у сучасній українській історіографії досліджень історії охорони здоров'я, що здійснено не медиками, а фаховими істориками. Це визначило аналіз охорони здоров'я передусім як державної та громадської практики, розгляд медичних заходів у контексті історичних і суспільних процесів.

Монографія є першою узагальнюючою роботою з указаної теми й побудована переважно на матеріалах з фондів місцевих і центральних архівів, більшість з яких уперше вводиться в науковий обіг. Також автори використали статистичні джерела, матеріали соціологічного дослідження, місцеву періодику, джерела особового походження та художню літературу.

Робота проілюстрована великою кількістю фотографій, складається зі вступу, трьох розділів, висновків, списку використаних джерел та додатків, має іменний і предметний покажчик.

У першому розділі розглянуто повоєнну відбудову галузі, організаційні вдосконалення протягом 1940–1980 рр., фінансування та кадрове забезпечення медичної мережі. Матеріал розділу дає зрозуміти, що радянська охорона здоров'я не була закоснілою системою, а вагомі ініціативи щодо оптимізації її роботи йшли не тільки з центру, а й від місцевих керівників. Завдяки цьому маємо можливість бачити конкретну реалізацію охоронно-оздоровчих заходів, які до того розглядалися в літературі лише в загальному вигляді.

Другий розділ висвітлює цікаві подробиці повсякденного життя харків'ян, пов'язані з тривалим періодом невлаштованості ситуації з водою, каналізацією та санітарним очищенням міста. Особливої уваги заслуговує те, що автори намагаються показати зв'язок санітарних проблем із сутнісними рисами радянської системи як такої. Зазначимо, розділи є неоднаковими за обсягом наведеної інформації. Зокрема, третій розділ є найбільшим у монографії. Проте це пояснюється тим, що він – основний в книзі й має найбільш насичену структуру. У розділі розкривається еволюція харківської охорони здоров'я, її розбудова та спеціалізація. Вдалим моментом, який наближає монографію до праць із соціальної історії, є розгляд медичного обслуговування робітників промисловості й компартійно-радянської номенклатури. Структура книги є логічною, а її окремі частини добре пов'язані між собою.

У роботі показано загальні риси розвитку охорони здоров'я в Харкові: мобілізаційні заходи влади з відбудови медичної мережі; спільний шлях реформування та недосконалий механізм фінансування галузі; протиріччя між найбільшою у світі кількістю медпрацівників і низькими показниками здоров'я населення; ущільнення лікарняних площ; дефіцит ліків і апаратури; реалізацію принципу першочергового обслуговування жінок і дітей, робітників промисловості та здійснення диспансеризації.

Автори дійшли висновку, що особливостями розвитку харківської охорони здоров'я стали довші, ніж по всій Україні, терміни її відбудови та реформування; місцеві ініціативи з

реформування та розбудови харківської охорони здоров'я; відтік медичних кадрів з міста; наздоганяючий відносно темпів зростання населення розвиток міської мережі; поява низки унікальних медичних служб і закладів; створення власної системи швидкої медичної допомоги та мережі медичних закладів на промислових підприємствах.

Хоча в цілому робота заслуговує на високу оцінку, необхідно зауважити, що виокремлення особливостей розвитку харківської охорони здоров'я потребує проведення їхнього порівняння з особливостями розвитку охорони здоров'я в інших великих містах України, а не в містах колишнього СРСР або інших країн.

Монографія свідчить про славетну історію харківської охорони здоров'я, може служити прикладом здійснення регіональних студій з подібної тематики та має широке коло потенційних читачів.

Директор Українсько-польського культурно-освітнього центру, доктор історичних наук, професор кафедри історії і культурології Харківського національного університету міського господарства ім. О.М. Бекетова



Жванко
Любов Миколаївна